

**PENGARUH PEMBERIAN JUS BUAH ALPUKAT TERHADAP
GAMBARAN KADAR *BLOOD UREA NITROGEN* (BUN) DAN SERUM
KREATININ PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG
DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK**

SKRIPSI

AMELIA RAMADHANI ANSHAR

NIM 0111 11 001



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2015**

**PENGARUH PEMBERIAN JUS BUAH ALPUKAT TERHADAP
GAMBARAN KADAR *BLOOD UREA NITROGEN* (BUN) DAN SERUM
KREATININ PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG
DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK**

AMELIA RAMADHANI ANSHAR

NIM 0111 11 001

Skripsi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
pada
Program Studi Kedokteran Hewan
Fakultas Kedokteran

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2015

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Jus Buah Alpukat Terhadap Gambaran Kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan Serum Kreatinin pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik
Nama : Amelia Ramadhani Anshar
NIM : 0111 11 001

Disetujui Oleh,

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota



drh. Dini Kurnia Ikliptikawati, M.Sc
NIP. 19850513 201404 2 001



M. Akbar B., S.Si, M.Pharm.Sc Apt
NIP. 19860516 200912 1 005

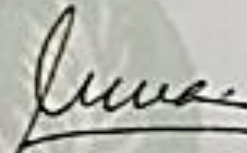
Diketahui Oleh

Dekan
Fakultas Kedokteran

Ketua Program Studi



Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp. Bs
NIP. 19551019 198203 1 001



Prof. Dr. Dra. Lucia Muslimin, M.Sc
NIP. 19480307 197411 2 001

Tanggal Lulus : 01 September 2015

PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Amelia Ramadhani Anshar

NIM : 0111 11 001

Program Studi : Kedokteran Hewan

Dengan ini menyatakan keaslian dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi yang berjudul :

Pengaruh Pemberian Jus Buah Alpukat Terhadap Gambaran Kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan Serum Kreatinin pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik

Adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah skripsi ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademis di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan serta daftar pustaka.

Apabila sebagian atau seluruhnya dari skripsi ini, terutama dalam bab hasil dan pembahasan, tidak asli atau plagiasi, maka saya bersedia dibatalkan dan dikenakan sanksi akademik yang berlaku.

Makassar, 02 September 2015

Amelia Ramadhani Anshar

ABSTRAK

AMELIA RAMADHANI ANSHAR. O11111001. Pengaruh Pemberian Jus Buah Alpukat Terhadap Gambaran Kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan Serum Kreatinin pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik. Dibimbing oleh **DINI KURNIA IKLIPTIKAWATI** dan **MUHAMMAD AKBAR BAHAR**

Meloxicam sebagai obat antiinflamasi non steroid (NSAID) yang efektif dalam antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik yang mudah didapatkan. Kejadian overdosis obat pada penggunaan akut sering menyebabkan kerusakan ginjal yang serius. Pemberian jus buah alpukat secara oral dapat menangkalkan efek senyawa radikal bebas. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa pemberian jus buah alpukat dapat menurunkan kadar *Blood Urea Nitrogen* dan serum kreatinin terhadap efek meloxicam dosis toksik. Hewan coba yang digunakan adalah 24 ekor tikus jantan yang dibagi secara acak menjadi 4 kelompok (n=6). Kelompok kontrol I diberi 1 ml CMC 1% dan kelompok kontrol II diberi meloxicam 30 mg/kgBB dan 1 ml CMC 1%. Kelompok perlakuan I diberi meloxicam 30mg/kgBB dan jus buah alpukat 5 g/kgBB/hari dan kelompok perlakuan II diberi meloxicam 30mg/kgBB dan jus buah alpukat 10 g/kgBB/hari. Penelitian ini dilakukan selama 8 hari, dan dilakukan pemeriksaan kadar *Blood Urea Nitrogen* dan serum kreatinin pada hari ke-1 dan ke-8. Analisis data menggunakan statistik *Anova Two Way With Replication*, dan bila ada perbedaan dilanjutkan dengan uji T-test ($\alpha = 0,05$). Uji perbandingan antara keempat kelompok sesudah perlakuan berupa pemberian jus buah alpukat menggunakan uji *Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan secara nyata antara rerata keempat kelompok baik itu penurunan kadar *Blood Urea Nitrogen* dan serum kreatinin dengan $p < 0,05$. Pada kelompok perlakuan I dan perlakuan II terjadi penurunan kadar *Boold Urea Nitrogen* sebesar 27,17mg/dl dan 17,83mg/dl, penurunan kadar serum kreatinin 0,983mg/dl dan 0,713mg/dl. Kesimpulannya adalah pemberianjus buah alpukat dapat menurunkan peningkatan *Boold Urea Nitrogen* (BUN), serum kreatinin yang dipapar meloxicam dosis toksik.

Kata kunci : meloxicam, jus buah alpukat, *Blood Urea Nitrogen* (BUN), serum kreatinin

ABSTRACT

AMELIA RAMADHANI ANSHAR. O11111001. *The Effect of Avocado Juice To The Profil Of Blood Urea Nitrogen (BUN) and Creatinine Level which Induced Toxic Doses Of Meloxicam In White Rats (Rattus norvegicus). Suvervised by DINI KURNIA IKLIPTIKAWATI and MUHAMMAD AKBAR BAHAR*

Meloxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), which effective in anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic. The incidence of drug overdose in acute use which consequently leads to serious renal damage. Administration of avocado juice orally can counteract the effects of free radikal compounds. The purpose of this study was to prove that administration of avocado juice could be lowering the Blood Urea Nitrogen and creatinine level against the effects of meloxicam toxic doses. Experimental animals which were used in this study were 24 male rat randomly divided into 4 groups (n=6). Control Group I got 1 ml CMC 1% and control II got meloxicam 30 mg/kgBB and 1 ml CMC 1%. Treatment group I got meloxicam 30 mg/kgBB and avocado juice 5 g/kgBB/day and treatment II got meloxicam 30 mg/kgBB and avocado juice 10 g/kgBB/day. The study was conducted over 8 days, then examined the levels of Blood Urea Nitrogen and creatinine in 1st day and 8th day. The result were analyzed by Anova Two Way With Replication, then followed by T-test ($\alpha = 0,05$) if there were difference. Test comparisons among the four groups after treatment with avocado juice using Anoova Two Way With Replication test showed that there were significant differences between the mean of the four groups either decreased levels of Blood Urea Nitrogen and creatinine with $p < 0,05$. In the treatment group I and treatment II decreased Blood Urea Nitrogen by 27,17mg/dl and 17,83mg/dl and a decrease levels of creatinine by 0,983mg/dl and 0,713mg/dl. The conclusion was that avocado juice decrease levels of Blood Urea Nitrogen and creatinine in rat exposed to meloxicam toxic doses.

Key words: meloxicam, avocado juice, Blood Urea Nitrogen (BUN), creatinine

"Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya ..."
(Surah Al-Baqarah:286)

*Dengan segenap rasa syukur kepada Allah SWT atas sepercik keberhasilan yang Engkau hadiahkan padaku ya Rabb,
Dari sebuah perjalanan panjang dan gelap, telah kau berikan secercah cahaya terang. Meskipun hari esok penuh teka-teki dan tanda tanya yang aku sendiri belum tahu pasti jawabannya. Semoga sebuah karya mungil ini menjadi amal shaleh bagiku dan menjadi kebanggaan bagi keluargaku tercinta.
Kupersembahkan karya sederhana ini kepada:
Ayahanda "Anshar" --- Ibunda "Misrawaty"
Sambutlah aku anakmu di depan pintu tempat dimana dulu anakmu mencium tanganmu dan terimalah keberhasilan berwujud gelar persembahanku sebagai bukti cinta dan tanda baktiku...*

"Always believe that something wonderful is about to happen"
(Amelia Ramadhani Anshar)



KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh...

Tiada kata dapat terucap selain ucapan *Alhamdulillah*, segala puji bagi Allah *Subhanahu wa Ta'ala* yang senantiasa memberi kasih sayang dan karunia-Nya utamanya atas nikmat terbesar berupa iman dan kehidupan yang penulis rasakan hingga saat ini sehingga penulis dapat skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Jus Buah Alpukat Terhadap Gambaran Kadar BUN dan Serum Kreatinin pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik”. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad *Shallahu'alaihi wa Sallam*, suri teladan terbaik bagi umat manusia, kepada para keluarga dan sahabat beliau, *tabi'in*, *tabi'ut tabi'in*, dan orang-orang yang senantiasa *istiqomah* dalam dienul Islam hingga *qadarullah* berlaku atas diri-diri mereka. Semoga kelak kita termasuk ke dalam golongan orang-orang yang selamat.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Mulai dari pelaksanaan penelitian hingga penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ini menyampaikan terima kasih seiring doa dan harapan *Jazakumullah Khairon* penulis haturkan kepada semua pihak yang telah banyak membantu demi selesainya penulisan skripsi ini. Ungkapan terima kasih penulis haturkan kepada yang terhormat:

1. drh. Dini Kurnia Ikliptikawati, M.Sc., selaku Dosen Pembimbing Pertama, sekaligus ketua tim penguji, yang dengan penuh kesabaran telah leuangkan waktu, tenaga, pikiran dan perhatian, serta memberikan bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan skripsi ini;
2. M. Akbar B, S.Si. M.Pharm.Sc.Apt., selaku Dosen Pembimbing Kedua, sekaligus dosen penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penulisan skripsi ini;
3. Drh. Wahyuni Hadi Purnama dan A. Dian Permana, Apt., selaku dosen Penguji, yang telah meluangkan waktu serta perhatian guna memberikan bimbingan dan pengarahan demi terselesainya penulisan skripsi ini;
4. Prof. Dr. Drh. Lucia Muslimin, M.Sc., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama melaksanakan studi di almamater tercinta;
5. Ayahandaku tercinta, Anshar. Sosok yang menginjeksikan segala idealisme, prinsip, edukasi dan kasih sayang berlimpah dengan wajah datar menyimpan kegelisahan ataukah perjuangan yang tidak pernah ku ketahui, namun tenang temaram dengan penuh kesabaran dan pengertian luar biasa;
6. Ibundaku tersayang, Misrawaty. Belahan jiwaku bidadari surgaku yang kau besarkan aku dalam dekapan hangatmu, cintamu hiasi jiwaku dan restumu temani kehidupanku;

7. Fitrah Nurizzani Putri Anshar dan Dheanna Rahmanira Putri Anshar. Terima kasih untuk semua cinta, indahnya persaudaraan, serta semangat. Semoga kita bisa membahagikan Ayahanda dan Ibunda serta keluarga lainnya;
8. Untuk teman sehatiku juga sahabat hatiku, Muhammad Ardiansyah Nurdin. Terima kasih telah menjadi sangat baik dan bertahan di sini.
9. Kak Cia Farmasi, serta kakak asisten Laboratorium Biofarmasi (Budi, kak Nure, kak Fikar, kak Kiki, dan kak Hendra) yang telah sangat membantu dalam proses pra-penelitian dan penelitian ini hingga selesai;
10. Teman penelitianku, Mely. Terima kasih untuk kerjasama selama ini baik suka maupun duka;
11. Para “Calon Sarjana”, Fachira Ulfa, Khaidir Khafil, dan Mely. Terima kasih sudah semangat mengurus berkas sidang hingga kita semua berhasil mendapatkan gelar pada hari yang sama.
12. Saudara-saudaraku “Explore Wisata Bikini” *and special one* “Penghancur Dunia Ardin Echa Fahmi”. Terima kasih atas perjalanan selama ini. *See you all guys on next vet trip;*
13. Semua teman-teman angkatan 2011 “Clavata” yang telah memberikan warna hidup dan berjuang sekuat tenaga bersama-sama demi sebuah cita-cita mulia;
14. FIDAA. Dokterku Rafika Alifyana, Apotekerku Iin Alfajriah, dan para Psikologisku Astrid Dyta & Ainun Mardiyah. Penyemangat sejak SMA *and still counting on. Can’t wait to see yall on top.*
15. Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini belum mencapai kesempurnaan baik dari segi bahasa, isi maupun analisisnya. Sehingga, kritik yang konstruktif sangat kami harapkan demi kesempurnaan skripsi ini. Namun penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan pembaca pada umumnya. Akhir kata, jika hidup ini bisa kuceritakan di atas kertas, entah berapa banyak yang dibutuhkan hanya untuk mengucapkan terima kasih ☺

Makassar, 02 September 2015

Amelia Ramadhani Anshar

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian	iii
Abstrak	iv
Kata Pengantar	vii
Daftar isi	ix
Daftar Gambar	x
Daftar Tabel	xi
1. Pendahuluan	1
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah	2
1.3.Tujuan Penelitian	3
1.4.Manfaat Penelitian	3
1.5.Hipotesis	3
1.6.Keaslian Penelitian	3
2. Tinjauan Pustaka	4
2.1.Meloxicam	4
2.2.Alpukat	6
Taksonomi Alpukat	6
Kandungan dan Manfaat Alpukat	8
2.3.Antioksidan	9
2.4.Ginjal	10
Anatomi Ginjal	10
Fisiologis Ginjal	12
2.5.BUN dan Serum Kreatinin	13
2.6.Hewan Percobaan	15
2.7.Alur Penelitian	17
3. Metode Penelitian	18
3.1.Waktu dan Tempat.Penelitian	18
3.2.Jenis Penelitian dan Metode Pengambilan Sampel	18
3.3.Rancangan Penelitian	18
3.4.Materi Penelitian	19
Sampel	19
Alat	20
Bahan	20
3.5.Metode Penelitian	20
Penyiapan Bahan Penelitian	20
Perlakuan Terhadap Hewan Uji	20
Pemeriksaan Kadar BUN dan Serum Kreatinin	21

3.6.Pengamatan dan Pengumpulan Data	22
3.7.Analisis Data	22
4. Hasil dan Pembahasan	23
4.1. <i>Blood Urea Nitrogen</i> (BUN)	23
4.2.Serum Kreatinin	29
5. Penutup	33
5.1.Kesimpulan	33
5.2.Saran	33
Daftar Pustaka	34
Lampiran	38
Riwayat Hidup Penulis	54

Daftar Gambar

1. Tanaman dan Buah Alpukat	7
2. Struktur anatomis <i>ventrodorsal</i> abdomen anjing	11
3. Struktur makroskopis ginjal potongan longitudinal	11
4. Skema struktur mikroskopis ginjal	12
5. Alur Penelitian	17
6. Skematis rancangan penelitian	18
7. Nilai BUN hari ke-1	24
8. Nilai BUN hari ke-8	25
9. Perbandingan nilai BUN hari ke-1 dan hari ke-8	26
10. Nilai serum kreatinin hari ke-1	29
11. Nilai serum kreatinin hari ke-8	30
12. Perbandingan nilai serum kreatinin hari ke-1 dan hari ke-8	31

Daftar Tabel

1. Taksonomi tanaman alpukat	7
2. Kandungan gizi buah alpukat	9
3. Perbedaan BUN dan serum kreatinin	15
4. Taksonomi tikus putih	15

1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Merawat, memiliki, bahkan *breeding* hewan kesayangan dewasa ini telah menjadi *trend* di masyarakat kota-kota besar. Bukan hal yang baru jika para pemilik hewan kesayangan sering menangani sendiri masalah kesehatan pada hewan kesayangannya dengan memberikan obat-obatan tanpa konsultasi atau resep langsung dari dokter hewan terlebih dahulu. Pemilik sering kali mengobati hewan kesayangannya, dengan mengkonsumsi obat penurun suhu tubuh maupun obat peradangan tanpa mengetahui dosis yang tepat dan efek yang timbul bila dikonsumsi jangka panjang dan dengan dosis yang berlebihan pada hewan kesayangan. Salah satunya adalah penggunaan obat-obatan yang umum diresepkan oleh dokter hewan pada klinik-klinik di kota Makassar yaitu meloxicam.

Meloxicam adalah generasi baru NSAID (*non-steroid antiinflammation drug*) yang merupakan obat analgesik antipiretik serta obat antiinflamasi nonsteroid yang banyak diresepkan dan juga digunakan tanpa resep dokter. Menurut FARAD (*Food Animal Residue Avoidance Databank*) bahwa obat-obatan golongan NSAID yang termasuk dalam *extra-label drugs* diantaranya adalah Meloxicam, Aspirin, Carprofe, Flunixin Meglumine, Dipyrrone, Ketoprofen, dan Phenilbutazon. FDA (*Food and Drug Administration*) juga menambahkan label peringatan baru yaitu penggunaan *extra-label drugs* dengan harapan dokter hewan mendapatkan informasi dari risiko serius yang terkait dengan penggunaan *extra-label* meloxicam pada hewan. Label ini merupakan peringatan baru hasil dari FARAD dan FDA yang mengidentifikasi banyaknya kasus gagal ginjal, gangguan fungsi hati, hingga kematian pada kucing yang terkait dengan penggunaan berulang Meloxicam (Geof *et al.*, 2008)

Meloxicam merupakan salah satu obat AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) yang dapat digunakan dalam pengobatan *arthritis, rheumatic, osteoarthritis*, dan penyakit sendi lainnya (BNF, 2009). Dosis meloxicam pada anjing diberikan tidak boleh $> 0,2$ mg/kgBB per hari sedangkan untuk kucing dianjurkan tidak boleh $> 0,1$ mg/kgBB per hari dan secara perlahan dosis diturunkan menjadi $0,03-0,05$ mg/kgBB (St. Joseph, 2011). Oleh karena itu, jika pemberian diberikan lebih dari anjuran normal, akan terjadi overdosis meloxicam akut maupun kronik yang dapat menyebabkan kerusakan pada hati, ginjal dan juga ulkus pada gastrointestinal. Meloxicam dapat mempengaruhi fungsi ginjal dalam berbagai cara dengan menghambat sintesis prostaglandin ginjal yang berfungsi untuk menjaga homeostasis garam dan air serta untuk menjaga aliran darah pada ginjal. Efek samping klinis dari penggunaan obat golongan oksikam yaitu penurunan ekskresi natrium, penurunan ekskresi kalium dan penurunan perfusi ginjal. Penurunan ekskresi natrium dapat menyebabkan edema perifer, hipertensi, dan biasanya terjadi kegagalan jantung kronis (Brater, 1999).

Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendeteksi adanya penyakit ginjal dan evaluasi fungsi ginjal terdiri dari dua macam, yaitu metode biokimia (pemeriksaan kimia urin, laju filtrasi glomerulus dan tes fungsi tubulus) dan metode morfologik (pemeriksaan mikroskopik urin, pemeriksaan bakteriologi urin, pemeriksaan radiologi, dan biopsi ginjal). Salah satu indeks fungsi ginjal yang terpenting adalah laju filtrasi glomerulus atau *Glomerular Filtration Rate* (GFR),

yang memberi informasi tentang jumlah jaringan ginjal yang berfungsi. Cara yang paling teliti untuk mengukur GFR adalah dengan uji bersihan insulin, namun uji ini jarang digunakan karena melibatkan proses infus intravena dengan kecepatan yang konstan dan pengumpulan urin pada saat-saat tertentu dengan kateter. Secara klinis sederhana GFR dapat diukur dengan BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan level serum kreatinin (Noer, 2006; Price dan Wilson, 2006).

Untuk mencegah terjadinya kerusakan ginjal akibat overdosis meloxicam ini, dapat digunakan tambahan antioksidan yang mampu melawan radikal bebas berupa glutathione dari luar tubuh. Namun, kadar glutathione tidak dapat ditingkatkan sampai batas klinis yang bermanfaat melalui konsumsi glutathione dosis tunggal secara oral karena produksi di dalam sel membutuhkan prekursor berupa asam amino glisin, glutamat dan sistin. Adapun tanaman yang mengandung antioksidan salah satunya adalah alpukat. Alpukat merupakan salah satu buah yang mudah didapatkan di Sulawesi Selatan (Rukmana, 1997). Alpukat mengandung glutathione yang bertindak sebagai antioksidan sekaligus sebagai antikanker. Buah alpukat mengandung beberapa antioksidan, terutama prekursor glutathione, vitamin C dan vitamin E. Glutathione yang dimiliki alpukat sangat tinggi. Buah alpukat mengandung antioksidan eksogen dan beberapa vitamin A, riboflavin (vitamin B2), Riboflavin (vitamin B2) pada alpukat memiliki efek antioksidan yang berperan sebagai prekursor *Flavin Adenina Dinukleotida* (FAD) yaitu *coenzim* yang dibutuhkan oleh glutathione reduktase (Berdanier *et al.*, 2008). Dibandingkan dengan pisang, apel, blewah, maupun anggur, kandungan glutathione alpukat mencapai 3 kali lipat (Dorantes, 2006).

Beberapa hasil dari penelitian menjelaskan khasiat dari jus buah alpukat antara lain penelitian yang dilakukan oleh Sagala (2010), menyatakan bahwa hasil penelitian yang menjelaskan efek dari jus buah alpukat yang bertindak sebagai antioksidan dapat menghambat kerusakan dari mukosa lambung. Hasil dari penelitian tersebut menjelaskan bahwa kelompok perlakuan yang mendapatkan pemberian obat NSAID berupa Aspirin tanpa jus buah alpukat didapatkan sebagian besar sampel dengan kerusakan yakni sebanyak 28 sampel dari 30 sampel. Sedangkan kelompok perlakuan yang mendapatkan pemberian aspirin disertai jus buah alpukat didapatkan sampel dengan kerusakan berat hanya sebanyak 6 sampel dari 30 sampel.

Berdasarkan uraian diatas maka dilakukan penelitian mengenai gambaran BUN dan serum kreatinin tikus putih (*Rattus norvegicus*) terhadap efektivitas jus buah alpukat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian meloxicam dosis toksik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan maka dapat diambil rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana gambaran BUN dan serum kreatinin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi meloxicam dosis toksik ?
2. Bagaimana pengaruh pemberian jus buah alpukat terhadap gambaran kadar BUN dan kreatinin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi meloxicam dosis toksik?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui gambaran kadar BUN dan kreatinin terhadap efektivitas jus buah alpukat yang diinduksi meloxicam dosis toksik

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui gambaran BUN dan serum kreatinin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi meloxicam dosis toksik
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian jus buah alpukat terhadap gambaran kadar BUN dan kreatinin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi meloxicam dosis toksik

1.4 Manfaat

1.4.1 Aspek Teoritis

Memberikan penjelasan ilmiah tentang pengaruh jus buah alpukat dalam penurunan kadar BUN dan serum kreatinin akibat pemberian meloxicam dosis toksik.

1.4.2 Aspek Aplikatif

1. Masyarakat dapat mengetahui dan menggunakan jus buah alpukat saat terjadi gejala penyalahgunaan meloxicam pada hewan kecil atau hewan kesayangan.
2. Bahan pertimbangan untuk penelitian selanjutnya.

1.5 Hipotesis

Berdasarkan teori yang akan dipaparkan pada halaman berikutnya. Maka dapat ditarik hipotesis bahwa jus buah alpukat akan memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar BUN dan serum kreatinin yang naik diatas normal pasca diinduksi meloxicam dosis toksik

1.6 Keaslian Penelitian

Penelitian tentang pengujian pemberian jus buah alpukat dapat mencegah kenaikan kadar BUN dan serum kreatinin akibat pemberian meloxicam dosis toksik pada tikus putih jantan belum pernah dilaporkan. Penelitian terhadap toksisitas meloxicam pernah dilakukan, tetapi jenis dan metode penelitian berbeda. Al-Rekabi, dkk (2009) dalam jurnal yang berjudul *Effects of Subchronic To Meloxicam on Some Hematological, Biochemical and Liver Histopathological Parameters in Rats*, pernah melaporkan terjadi efek subkronis pada hematologi dan histopatologi hati akibat pemberian meloxicam dosis toksik. Penelitian serupa juga pernah dilakukan oleh Ng Lin Eng (2008) dalam tesisnya yang berjudul *Action of Diclofenac and Meloxciam on Nephrotoxic Cell Death*, yang menyimpulkan bahwa meloxicam dapat menyebabkan penurunan fungsi dari membran mitokondria di ginjal bahkan dapat menyebabkan kematian sel-sel pada ginjal.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Meloxicam

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) merupakan obat yang paling sering digunakan untuk mengatasi nyeri, menurunkan demam, dan menurunkan aktivitas inflamasi, namun obat ini bukanlah obat yang tanpa efek samping sehingga diperlukan pemahaman yang baik dalam pemanfaatannya sehingga akan memberikan hasil yang memuaskan. Meloxicam merupakan suatu senyawa terbaru dari golongan AINS yang banyak digunakan untuk menurunkan aktivitas peradangan, mengurangi rasa sakit, menurunkan demam, pembengkakan dan meningkatkan mobilitas pada kejadian arthritis dan kondisi lain seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan *ankylosing spondylitis* arthritis akut (Brogden et al, 1980; Davies dan Skjodt, 1999).

Obat golongan AINS merupakan terapi farmakologi yang banyak dipakai untuk mengatasi nyeri baik pada penyakit-penyakit reumatik ataupun penyakit-penyakit lain seperti pada kanker, kelainan neurologik dan lain-lain. Meskipun secara struktur AINS berbeda tetapi mempunyai kemampuan untuk menghambat sintesis prostaglandin sehingga AINS mempunyai efek analgesik, anti inflamasi dan antipiretika. Hambatan terhadap enzim prostaglandin terjadi pada level molekuler yang dikenal sebagai siklooksigenase (*COX*). Seperti diketahui terdapat dua isoform prostaglandin yang dikenal sebagai *COX-1* dan *COX-2*. Isoform *COX-2* ekspresinya meningkat pada keadaan inflamasi, sedangkan *COX-1* yang konstitutif bersifat mempertahankan mukosa lambung dan trombosit dalam keadaan yang utuh. Pada AINS tradisional dimana AINS tersebut tidak selektif dalam menghambat kedua isoform *COX-1* dan *COX-2*, sehingga efek samping pada gastrointestinal meningkat. Dekade yang lalu ditemukan *COX-2* yang selektif sehingga efek samping yang terjadi pada mukosa lambung sangat menurun akan tetapi efek samping pada kardiovaskuler malahan meningkat (Simmons, *et al.*, 2006).

Meloxicam merupakan golongan AINS khususnya turunan oksikam (fenolat), yang memiliki keunggulan kerjanya yang spesifik menghambat enzim siklooksigenase (*COX*) yang menyebabkan terjadinya inflamasi (*COX-2*) sehingga efek samping terhadap gastrointestinal sangat rendah dibandingkan obat-obat AINS lainnya. Mekanisme kerja berhubungan dengan sistem biosintesis PG (Prostaglandin) mulai dilaporkan pada tahun 1971 oleh Vane dkk yang memperlihatkan secara *in vitro* bahwa dosis rendah golongan oksikam menghambat produksi enzimatis PG. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG_2 terganggu. Meloxicam tergolong *preferential COX-2 inhibitor* cenderung menghambat *COX-2* lebih dari *COX-1* tetapi penghambatan *COX-1* pada dosis terapi tetap nyata. Oleh karena itu, meloxicam digunakan untuk pengobatan inflamasi dan nyeri yang kurang menyebabkan toksisitas saluran cerna dan perdarahan. Penelitian terbaru menyatakan efek samping meloxicam terhadap saluran cerna kurang dari piroxicam (Sulistia *et al.*, 2009).

Meloxicam digunakan dalam mengontrol peradangan muskuloskeletal akut dan nyeri pada kucing serta digunakan dalam mengurangi rasa nyeri dan peradangan kronis. Dosis Meloxicam pada tikus adalah 0,2 hingga 10 mg / kg BB.

Namun pada anjing yang menerima 0,3 mg / kgBB per hari dan 0,5 mg / kgBB per hari selama enam minggu terlihat adanya pembesaran ginjal. Ketika ginjal diperiksa secara mikroskopis, terlihat adanya nekrosis pada ujung papilla pada tiga anjing yang diinduksi 0,5 mg / kgBB per hari (Al-Rekabi *et al*, 2009).

Banyak studi menunjukkan bahwa meloxicam mempunyai efek samping pada saluran pencernaan lebih rendah dibandingkan dengan AINS yang lain, dengan fungsinya sebagai antiinflamasi, analgetik, dan antipiretik. Studi meta-analisis yang dilakukan oleh Lubis (1999) menunjukkan bahwa meloxicam 15 mg mempunyai kecenderungan lebih efikasius dibanding dengan AINS standar lainnya. Pemakaian meloxicam 15 mg tidak memperlihatkan perbedaan dalam hal efek sampingnya terhadap saluran gastrointestinal yang dinilai sebelum dan sesudah pengobatan (Gilman, *et al.*, 1991).

Meloxicam kurang berpengaruh pada mukosa lambung dibanding dengan obat golongan AINS lainnya. Pada pihak lain walaupun AINS dalam bentuk ini seringkali dianggap kurang menyebabkan timbulnya iritasi *gastrointestinal* akibat kontak langsung dengan *gastroduodenal* umumnya obat dalam bentuk ini tetap memiliki efek sistemik terutama dalam menekan sintesis prostaglandin sehingga obat ini juga harus digunakan secara hati-hati terutama pada pasien yang telah memiliki gangguan mukosa *gastroduodenal*. Efek samping lain yang mungkin dijumpai pada pengobatan AINS antara lain adalah reaksi hipersensitivitas, gangguan fungsi hati dan ginjal serta penekanan hematopoetik (Day et al, 2000).

Efek samping yang paling umum dari meloxicam adalah mual, kehilangan nafsu makan, muntah atau diare. Jika pasien mengalami gejala-gejala yang telah disebutkan, penggunaan meloxicam harus dihentikan dan harus dilakukan pemeriksaan kimia darah untuk mengetahui kadar enzim dalam hati dan tes parameter darah ginjal pada hewan peliharaan. Jika pasien mengalami gangguan fungsi ginjal , AINS tidak boleh digunakan karena dapat mengurangi aliran darah pada ginjal. Hal ini menunjukkan, bahwa terapi meloxicam tidak dapat diberikan pada pasien dengan status dehidrasi karena efek sampingnya yang berpotensi semakin merusak fungsi ginjal. Penggunaan dalam keadaan disebutkan sebelumnya berlaku juga pada terapi pada kucing (Stelio, *et al.*, 2007).

Meloxicam umumnya diberikan untuk mengontrol rasa sakit arthritis pada anjing meskipun dapat diberikan untuk kondisi keadaan lainnya seperti cedera, kanker, operasi, infeksi gigi, dan lain-lain. Pada anjing, meloxicam biasanya diberikan sekali sehari dalam bentuk cairan. Meloxicam dilengkapi dengan jarum suntik dosis khusus yang ditandai untuk menunjukkan berapa banyak yang dapat diberikan untuk berat badan hewan peliharaan. Meloxicam dapat digunakan pada kucing, tetapi harus dengan pengawasan oleh dokter hewan. Karena dosis meloxicam yang salah dapat berbahaya bagi kucing, sehingga dalam pemberian meloxicam pada kucing penting untuk tidak menjatuhkan tetes langsung ke dalam mulut kucing dari botol sehingga bisa dengan mudah memberikannya dengan dosis berlebih. Pada kucing, meloxicam baik diberikan dengan suntikan tunggal satu kali saat operasi (disetujui oleh FDA) atau jangka panjang dua sampai tiga kali per minggu. Pasien yang menggunakan meloxicam dalam jangka panjang perlu dipertimbangkan dengan melakukan pemeriksaan fisik yang lengkap dan tes darah skrining awal untuk mengidentifikasi faktor-faktor, seperti penyakit hati atau ginjal yang mungkin dapat menghalangi penggunaan meloxicam atau AINS lainnya (Stelio, *et al.*, 2007).

Meloxicam dapat mempengaruhi fungsi ginjal dalam berbagai cara dengan menghambat sintesis prostaglandin ginjal yang berfungsi untuk menjaga homeostasis garam dan air serta untuk menjaga aliran darah pada ginjal. Efek samping klinis dari penggunaan obat golongan oksikam yaitu penurunan ekskresi natrium, penurunan ekskresi kalium dan penurunan perfusi ginjal. Penurunan ekskresi natrium dapat menyebabkan edema perifer, hipertensi, dan biasanya terjadi kegagalan jantung kronis. Hiperkalemia dapat terjadi sehingga menyebabkan aritmia jantung. Fungsi ginjal menjadi menurun, akibatnya terjadi kegagalan ginjal akut. Kegagalan fungsi ginjal berupa nefritis interstisial atau nekrosis papilaris. Terjadinya retensi air dan garam maka dapat menimbulkan terjadinya edema dan atau menaikkan tekanan darah selama penggunaan meloxicam. Pada keadaan normal prostaglandin jarang menimbulkan atau tidak mempengaruhi fisiologi fungsi ginjal, tetapi pada keadaan hemodinamik terganggu seperti gagal jantung, sirosis hati atau sudah ada gangguan fungsi ginjal sebelumnya maka pemberian AINS harus hati-hati. Berapa studi memperlihatkan efek tidak berbeda antara penggunaan AINS yang tidak spesifik dan penghambat COX-2 spesifik terhadap hemodinamik fungsi ginjal. Oleh karena itu, penggunaan AINS jangka panjang harus mendapatkan perhatian khusus saat terapi diharuskan untuk terus dilanjutkan, seperti pengamatan terhadap status hematologi pasien (Brater, 1999).

Hasil penelitian menggunakan isolasi mitokondria ginjal, dapat disimpulkan bahwa meloxicam bersifat toksik bagi sel-sel ginjal dengan mengganggu fungsi mitokondria. Meloxicam tersebut ditunjukkan untuk bertindak sebagai *uncouplers* dengan menghancurkan membran mitokondria dan menghambat biosintesis ATP karena kemampuannya dalam menghambat aspartat sehingga membatasi bioavailabilitas dari dua substrat utama glutamat dan malat. Akibat penurunan fungsi mitokondria, tidak mengejutkan bahwa meloxicam bisa mengakibatkan kematian sel akibat nefrotoksik (Ng Eng, 2008).

2.2 Alpukat

2.2.1 Taksonomi Alpukat

Tanaman alpukat (*Persea americana*, Mill) merupakan tanaman yang berasal dari daratan tinggi Amerika Tengah dan memiliki banyak varietas yang tersebar diseluruh dunia. Alpukat secara umum terbagi atas tiga tipe : *West Indian*, *Guatemalan*, dan *Mexican*. Daging buah berwarna hijau dibagian bawah kulit dan menguning kearah biji. Warna kulit buah bervariasi, warna hijau karena kandungan klorofil atau hitam karena pigmen *antosiacin* (Lopez, 2002).

Indonesia telah mengintroduksi 20 varietas alpukat dari Amerika Tengah dan Amerika Serikat untuk memperoleh varietas-varietas unggul guna meningkatkan kesehatan dan gizi masyarakat, khususnya di daerah dataran tinggi. Pohon alpukat tidak dapat tumbuh di suhu yang dingin, sehingga hanya bisa tumbuh pada iklim tropis dan subtropis. Berdasarkan penggolongan dan tata nama tumbuhan, klasifikasi dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Taksonomi tanaman alpukat

Klasifikasi	Nama
Kingdom	<i>Plantae</i> (Tumbuhan)
Subkingdom	<i>Tracheobionta</i> (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	<i>Spermatophyta</i> (Menghasilkan biji)
Divisi	<i>Magnoliophyta</i> (Tumbuhan berbunga)
Kelas	<i>Magnoliopsida</i> (Berkeping dua)
Sub Kelas	<i>Magnoliidae</i>
Ordo	<i>Laurales</i>
Famili	<i>Lauraceae</i>
Genus	<i>Persea</i>
Spesies	<i>Persea americana</i> Mill

Sumber : Plantamor (2012)

Buah alpukat jenis unggul berbentuk lonjong, bola atau bulat telur dan bulat tidak simetris. Panjang 9-11,25 cm, memiliki massa 0,25-0,38 kg, berwarna hijau atau hijau kekuningan, berbintik-bintik ungu, buahnya memiliki kulit yang lembut dan memiliki warna yang berbeda-beda. Biasanya warna buah alpukat bervariasi dari warna hijau tua hingga ungu kecoklatan. Buah alpukat berbiji satu dengan bentuk seperti bola berdiameter 6,5-7,5 cm, keping biji berwarna putih kemerahan. Buah alpukat memiliki biji yang besar berukuran 5,5 x 4 cm (Alfansuri, 2012).

Persea berasal dari bahasa Yunani yang artinya suatu pohon yang manis buahnya. Dalam perkembangan selanjutnya, nama alpukat amat beragam di berbagai negara atau daerah, antara lain *advocaat* (Belanda), *avocat* (Prancis), *ahuaca-te* atau *aguacate* (Spanyol), dan *avocado* (Inggris). Di Indonesia nama alpukat mempunyai beberapa nama daerah, seperti *alpuket* atau *alpukat* (Jawa Barat), *alpokat* (Jawa Tengah dan Jawa Timur), *pookat* (Lampung), *apokat*, *jambu wolanda*, *boah pokat*, *jamboo advokat*, *jambu mentega*, *jambu pooan*, dan lain-lain (Prihatman, 2000; Rukmana, 1997). Gambar tanaman dan buah alpukat dapat dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Tanaman dan Buah Alpukat (Sumber: Andy, 2013)

Ahli botani menyebutkan buah alpukat terdiri dari satu karp dan sebuah biji. Perikarp adalah jaringan buah yang menyelimuti biji, yang terdiri dari bagian kulit yang disebut eksokarp, bagian daging buah yang dapat dimakan yaitu mesokarp dan lapisan tipis dekat biji yang disebut endokarp. Bagian mesokarp sebagian besar

terdiri dari sel-sel parenkim isodiametrik yang seragam, dengan ukuran diameter sekitar 60 μm . Seluruh jaringan ini adalah sel-sel minyak yang khusus. Sel-sel minyak atau idioblast dibedakan oleh ukurannya yang besar dan ber dinding lignin (Biale dan Young, 1971).

2.2.2 Kandungan dan Manfaat Alpukat

Buah alpukat sering disalahartikan sebagai penyebab kegemukan karena buah alpukat kaya lemak. Padahal sebenarnya buah alpukat mengandung lemak tak jenuh tunggal yang berguna bagi kesehatan. Tanaman alpukat memiliki berbagai manfaat yang didapat dari buah, daun hingga bijinya. Buah alpukat biasa digunakan sebagai bahan pangan yang diolah dalam berbagai masakan. Selain itu, daging buah alpukat digunakan untuk bahan dasar kosmetik (Prihatman, 2000).

Beberapa senyawa antioksidan dari sumber tanaman telah diidentifikasi sebagai penangkal radikal bebas atau penangkal *reactive oxygen species* (ROS). Dalam sistem kehidupan, ROS termasuk radikal bebas seperti radikal hidroksil (OH), radikal anion superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen ($^1\text{O}_2$) diketahui mampu menyerang komponen biologi seperti lipida, protein, vitamin dan DNA yang selanjutnya dipercaya sangat kuat berhubungan dengan proses penuaan, mutagenesis, karsinogen dan atherosklerosis (Shahidi, 1997; Halliwell dan Aruoma, 1997).

Buah alpukat mengandung antioksidan eksogen. Beberapa vitamin seperti vitamin A, riboflavin (vitamin B2), vitamin E, dan vitamin C (Berdanier *et al.*, 2007). Menurut Nutrient data (tanpa tahun), selain vitamin tersebut, alpukat juga memiliki vitamin K, tiamin, niasin, vitamin B6, folat, vitamin B12. Vitamin-vitamin ini berfungsi sebagai antioksidan yang berguna untuk melindungi sel-sel tubuh dari serangan radikal bebas, meredakan tekanan darah tinggi, mengontrol detak jantung, dan menjaga kesehatan sistem saraf.

Antioksidan lain yang dimiliki alpukat adalah glutathion yang berfungsi sebagai antioksidan pembasmi beragam kanker serta mencegah serangan jantung. Jika dibandingkan dengan pisang, apel, blewah, maupun anggur, kandungan glutathion alpukat mencapai 3 kali lipat (Apriadi, 2008). Glutathion tersebut mencapai 17,7 mg per 100 gram alpukat (Dorantes, 2006).

Riboflavin (vitamin B2) pada alpukat memiliki efek antioksidan dengan berperan sebagai prekursor FAD (*Flavin Adenine Dinucleotide*), *coenzim* yang dibutuhkan oleh glutathion reduktase, sedangkan selenium yang terkandung memiliki efek antioksidan pada enzim glutathion peroksidase (Berdanier *et al.*, 2007). Vitamin C dan E telah diketahui peranannya sebagai antioksidan alami yang berperan penting untuk menangkal serangan radikal bebas penyebab penuaan sel dan pemicu timbulnya berbagai penyakit. Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan, sehingga bebas berikatan dengan berbagai sel dan jaringan serta menjadi pemicu berbagai penyakit seperti kanker, jantung, serta terjadi penuaan dini (Astawan dan Leomito, 2008). Kandungan Vitamin C inilah yang membantu tubuh memproduksi pendetoks glutathione (Ide, 2010). Kandungan dalam alpukat per 100 gram dapat dilihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.2 Kandungan gizi per 100 gram buah alpukat

Kandungan	Massa
Energi	670 kJ (160 kcal)
Karbohidrat	8,53 g
Gula	0,66 g
Serat	6,7 g
Lemak	14,66 g
Jenuh	2,13 g
Tak jenuh tunggal	9,80 g
Tak jenuh ganda	1,82 g
Protein	2 g
Tiamin (Vit. B1)	0,067 mg (5%)
Riboflavin (Vit. B2)	0,130 mg (9%)
Niasin (Vit. B3)	1,738 mg (12%)
Asam pantotenat (B5)	1,389 mg (28%)
Vitamin B6	0,257 mg (20%)
Folat (Vit. B9)	81 mg (20%)
Vitamin C	10 mg (17%)
Kalsium	12 mg (1%)
Besi	0,55 mg (4%)
Magnesium	29 mg (8%)
Fosfor	52 mg (7%)
Kalium	485 mg (10%)
Seng	0,64 mg (6%)

Sumber: Nutrient data (2010)

2.3 Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa dalam kadar rendah mampu menghambat oksidasi molekul target sehingga dapat melawan atau menetralkan radikal bebas. Dikenal ada tiga kelompok antioksidan, yaitu antioksidan enzimatis, antioksidan pemutus rantai dan antioksidan logam transisi terikat protein. Yang termasuk antioksidan enzimatis adalah *Superoksida Dismutase* (SOD), *Katalase* (CAT), *Gluthathion Peroksidase* (GPx), *Gluthathion Reduktase* (GR) dan *seruloplasmin*. Mekanisme kerja antioksidan enzimatis adalah mengkatalisis pemusnahan radikal bebas dalam sel. Antioksidan pemutus rantai adalah molekul kecil yang dapat menerima atau memberi elektron dari atau ke radikal bebas, sehingga membentuk senyawa baru stabil, misal vitamin E dan vitamin C. Sedangkan antioksidan logam transisi terikat protein bekerja mengikat ion logam mencegah radikal bebas. Pertahanan sel terhadap *reactive oxygen species* (ROS) melalui mekanisme: reduksi enzimatis, pengeluaran oleh vitamin antioksidan, perbaikan membran dan DNA yang rusak oleh enzim dan kompartementasi. Enzim *scavenger* bersifat antioksidan mengeluarkan atau menyingkirkan superoksida dan hydrogen peroksida. Vitamin E, vitamin C dan karotenoid, sebagai vitamin antioksidan dapat menghentikan reaksi berantai radikal bebas (Wu, 2003).

Menurut Yu (dalam Wu, 2003), karena ROS diproduksi secara natural selama proses, berbagai macam mekanisme enzimatis dan nonenzimatis

dikembangkan untuk memproteksi sel. Enzim yang terlibat dalam eliminasi ROS meliputi *Superoksida Dismutase* (SOD), *Glutation Peroksidase* (GPx), *Gluthathion Reduktase* (GR) dan *Katalase* (CAT). Sedangkan, antioksidan nonenzimatik meliputi glutathion, thioredoxin, albumin, flavonoid, vitamin A, C dan E. Beberapa berlokasi di membran sel, sitosol, dan dalam plasma darah (Mohora *et al.*, 2007).

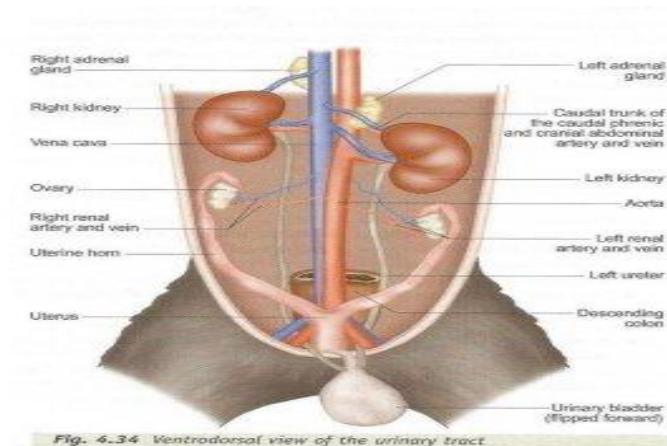
Glutation (γ -glutamil-sisteinilglisin) merupakan polipeptida dengan berat molekul rendah terbanyak yang mengandung thiol. Glutation ini mudah larut dalam air dan alkohol yang encer, serta mempunyai gugus spesifik SH pada sistein (Laboratorium Kimia-Biokimia Pangan Universitas Gajah Mada, 2002). Proses pembentukan glutathion dalam tubuh melibatkan komponen prekursornya. Prekursor glutathion ini terdiri dari asam glutamat, glisin, sistin, dan metionin. Keempat asam amino tersebut dapat diserap oleh tubuh dengan melewati jalur pencernaan protein yang pada umumnya terjadi di dalam lambung dengan bantuan asam lambung dan enzim pepsin. Kemudian proses pencernaan ini berlanjut di usus halus oleh bantuan enzim protease dan enzim pankreas sehingga menjadi asam amino bebas yang sebagian merupakan asam glutamat, glisin, sistin, dan metionin. Selanjutnya memasuki sirkulasi darah melalui vena porta dan dibawa ke hati dan dipergunakan sebagai substansi untuk mensintesis glutathion (Almatsier, 2001).

Hubungan yang sinergisme di dalam sistem antioksidan. Adanya suatu radikal yang masuk, pertama kali akan dinetralisir oleh vitamin E, kemudian vitamin C dan dilanjutkan oleh mekanisme oksidatif dari dalam tubuh, dilakukan oleh enzim, misal glutathion. Di dalam sistem tersebut ada saling keterkaitan antara satu dengan lain (*antioxidant network*). Beberapa antioksidan penting dalam mekanisme untuk menghambat kerusakan oksidatif akibat radikal bebas, diantaranya glutathion peroksidase, vitamin C dan vitamin E. Antioksidan bisa dikelompokkan berdasar sumbernya menjadi antioksidan endogen dan eksogen. Antioksidan endogen merupakan antioksidan secara alami berada dalam sel manusia diantaranya adalah *Superoksida Dismutase* (SOD), *Katalase* (CAT), dan *Gluthathion Peroksidase* (GPx). Antioksidan eksogen adalah antioksidan yang berasal dari luar tubuh, berasal dari makanan sehari-hari seperti vitamin-vitamin (vitamin C, vitamin E, β -karoten), dan senyawa fitokimia (karotenoid, isoflavon, saponin, polifenol) (Wu, 2003).

2.4 Ginjal

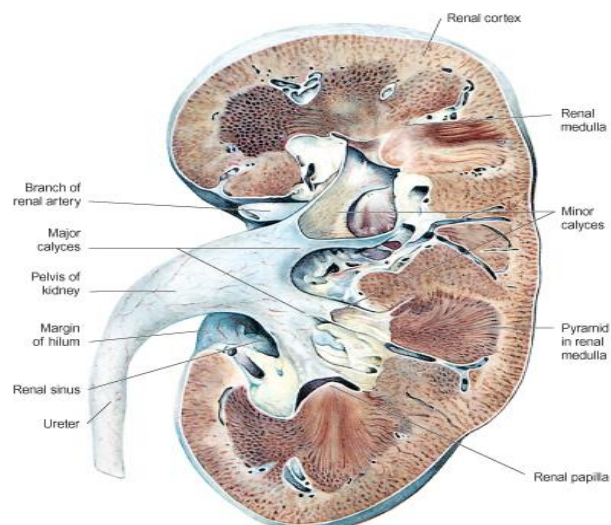
2.4.1 Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ retroperitoneal dan menempel di dinding posterior abdomen. Organ ini berbentuk seperti kacang dengan warna merah kecoklatan yang terletak di kedua sisi kolumna vertebralis dan dikelilingi oleh jaringan adiposa (Standring, 2005). Ginjal kanan sedikit lebih rendah daripada ginjal kiri karena tertekan oleh hepar (Price dan Wilson, 2006). Kutub atas ginjal kanan terletak setinggi vertebra torakalis XII, sedangkan ginjal kiri setinggi vertebra torakalis XI. Pada Gambar 2.2 Dapat dilihat struktur-struktur anatomis *ventrodorsal* abdomen.



Gambar 2.2 Struktur anatomis *ventrodorsal* abdomen anjing (Sumber: BSAVA, 2005)

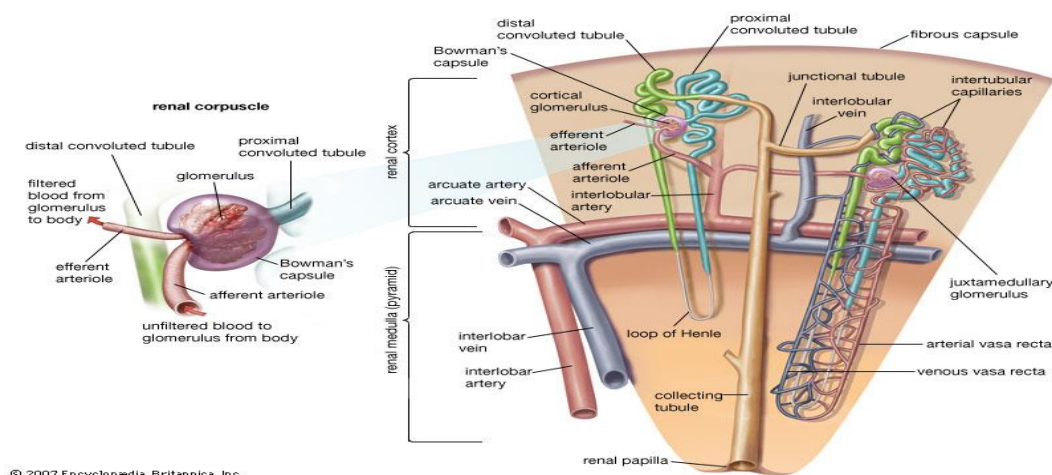
Struktur makroskopis ginjal terdiri dari korteks di bagian luar dan medula di bagian dalam. Medula terbagi menjadi baji segitiga yang disebut piramid. Piramid-piramid tersebut diselingi oleh bagian korteks yang disebut kolumna Bertini. Apeks tiap piramid (papila) membentuk duktus papilaris Bellini yang terbentuk dari persatuan bagian terminal dari banyak duktus pengumpul. Setiap duktus papilaris masuk ke dalam suatu perluasan ujung pelvis ginjal berbentuk seperti cawan yang disebut kaliks minor. Beberapa kaliks minor bersatu membentuk kaliks mayor, yang selanjutnya membentuk pelvis ginjal. Pelvis ginjal merupakan reservoir utama sistem pengumpul ginjal. Ureter akan menghubungkan pelvis ginjal dengan vesika urinaria (Price dan Wilson, 2006). Struktur makroskopis ginjal dilihat pada Gambar 2.3.



© Elsevier Ltd 2005. Standing: Gray's Anatomy 39e - www.graysanatomyonline.com

Gambar 2.3 Struktur makroskopis ginjal pada potongan longitudinal (Sumber: Standing, 2005)

Struktur mikroskopis ginjal terdiri dari nefron yang merupakan unit kerja ginjal. Setiap nefron terdiri dari kapsula Bowman yang mengitari rumbai kapiler glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung Henle, dan tubulus kontortus distal yang mengosongkan diri ke duktus pengumpul. Skema struktur mikroskopis ginjal dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Skema struktur mikroskopis ginjal (Sumber: Standring, 2005)

2.4.2 Fisiologi Ginjal

Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah (dan lingkungan dalam tubuh) dengan mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif (Price dan Wilson, 2006). Terdapat dua fungsi utama ginjal yaitu fungsi ekskresi dan nonekskresi.

Fungsi ekskresi ginjal berlangsung dengan cara menyaring plasma dan memindahkan zat dari filtrat pada kecepatan yang bervariasi, bergantung pada kebutuhan tubuh. Akhirnya ginjal membuang zat yang tidak diinginkan dari filtrat (dan oleh karena itu dari darah) dengan mengekskresikannya dalam urin, sementara zat yang dibutuhkan dikembalikan ke dalam darah (Guyton dan Hall, 1997). Despopoulos dan Silbernagl (2003) menyatakan bahwa terdapat tiga karakteristik mekanisme dasar fungsi ginjal, yaitu (1) air dan solutan dalam jumlah banyak yang difiltrasi dari darah; (2) urin primer ini memasuki tubulus untuk direabsorbsikan, seperti keluar dari tubulus dan kembali ke dalam darah dan (3) substansi tertentu, seperti toksin, tidak hanya direabsorbsi tapi juga secara aktif disekresikan ke dalam lumen tubulus. Sedangkan fungsi nonekskresi ginjal berkaitan dengan sintesis dan aktivasi hormon seperti renin (penting dalam pengaturan tekanan darah), eritropoietin (merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang), 1,25-dihidroksivitamin D3 (hidroksilasi akhir vitamin D3 menjadi bentuk yang paling kuat), prostaglandin (sebagian besar adalah vasodilator, bekerja lokal dan melindungi dari kerusakan iskemik ginjal), degradasi hormon polipeptida, insulin,

glukagon, parathormon, prolaktin, hormon pertumbuhan, ADH, dan hormon gastrointestinal (Price dan Wilson, 2006).

2.4.3 Kerusakan Ginjal dan Diagnosis

Kerusakan ginjal terjadi akibat berbagai macam penyakit yang merusak massa nefron ginjal. Bila proses perjalanan penyakit ini tidak dihambat, maka hampir seluruh nefron akhirnya hancur dan diganti dengan jaringan parut. Pada keadaan ini, ginjal kehilangan kemampuannya untuk mempertahankan volume dan komposisi cairan tubuh dalam keadaan asupan makanan normal (Price dan Wilson, 2006).

Kerusakan ginjal juga dapat diakibatkan oleh penggunaan obat dan bahan kimia lain. Ginjal khususnya rentan terhadap bahan-bahan tersebut karena (1) ginjal menerima 25% dari curah jantung sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah besar; (2) interstisium yang hiperosmotik memungkinkan zat kimia dikonsentrasikan pada daerah yang relatif hipovaskular dan (3) ginjal merupakan jalur ekskresi obligatorik untuk sebagian besar obat sehingga insufisiensi ginjal mengakibatkan penimbunan obat dan meningkatkan konsentrasi dalam cairan tubuh (Price dan Wilson, 2006).

Meloxicam merupakan salah satu obat yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Nefropati akibat meloxicam ditandai dengan adanya perubahan pada volume urin, status glutation, klirens kreatinin, dan peningkatan produksi lipid peroksida (Palani *et al.*, 2008; Adeneye *et al.*, 2008). Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendeteksi adanya penyakit ginjal dan evaluasi fungsi ginjal terdiri dari dua macam, yaitu metode biokimia (pemeriksaan kimia urin, laju filtrasi glomerulus dan tes fungsi tubulus) dan metode morfologik (pemeriksaan mikroskopik urin, pemeriksaan bakteriologik urin, pemeriksaan radiologi, dan biopsi ginjal).

Salah satu indeks fungsi ginjal yang terpenting adalah laju filtrasi glomerulus atau *Glomerular Filtration Rate* (GFR), yang memberi informasi tentang jumlah jaringan ginjal yang berfungsi. Cara yang paling teliti untuk mengukur GFR adalah dengan uji bersihan inulin, namun uji ini jarang digunakan karena melibatkan proses infus intravena dengan kecepatan yang konstan dan pengumpulan urin pada saat-saat tertentu dengan kateter. Secara klinis sederhana GFR dapat diukur dengan BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan level serum kreatinin (Noer, 2006; Price dan Wilson, 2006).

2.5 BUN dan Serum Kreatinin

BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin merupakan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein yang normalnya diekskresi dalam urin (Price dan Wilson, 2006). BUN adalah metabolit primer yang berasal dari protein diet dan pergantian protein jaringan. Kreatinin adalah produk dari katabolisme kreatin otot. Keduanya, termasuk molekul yang relatif kecil (masing-masing 60 dan 113 dalton), didistribusikan melalui cairan tubuh (Hosten dalam Walker *et al.*, 1990).

BUN merupakan zat sisa hasil metabolisme protein dan bersifat racun didalam tubuh. Apabila fungsi ginjal terganggu dalam hal ini fungsi absorpsi, maka

urea akan terakumulasi dan meningkat didalam darah. Sedangkan kreatinin merupakan produk akhir metabolisme kreatin. Kreatin sebagai besar dijumpai di otot rangka, tempat zat ini terlibat dalam penyimpanan energi sebagai *creatine fosfat* (CP). Dalam sintesis ATP dari ADP, kreatin fosfat diubah menjadi kreatin dengan katalisasi enzim *creatine kinase* (CK) (Sacher, 2004).

Lebih dari 99% sintesis urea terjadi pada hati. Sumber utama adalah protein diet. Di usus, protein dikonversi menjadi peptida dan asam amino, lebih dari 90% diabsorpsi dan dibawa ke hati. Asam amino dideaminasi dan ditransaminasikan oleh hepatosit. Amonia yang dilepaskan selama deaminasi dikeluarkan dari darah hampir seluruhnya dengan diubah menjadi urea. Setelah reaksi pembentukan urea, urea berdifusi dari sel hati masuk ke dalam cairan tubuh dan diekskresikan oleh ginjal. Namun, bila kadarnya sangat rendah, bisa mengindikasikan penyakit hati berat (Guyton dan Hall, 1997).

Nilai normal BUN untuk anjing sebesar 7-27 mg/dL dan untuk kucing sebesar 15-34 mg/dL (Lippincott dan Wilkins, 2000). Rentang nilai normal ini lebar karena terdapat variasi normal yang berkaitan dengan asupan protein, katabolisme protein endogen, keadaan hidrasi, sintesis urea hati, ekskresi urea ginjal (Hosten dalam Walker *et al.*, 1990).

Peningkatan kadar BUN terjadi akibat adanya dehidrasi, penurunan perfusi renal, gagal jantung, peningkatan konsumsi protein diet, dan keadaan katabolik, seperti demam, trauma, perdarahan gastrointestinal, dan konsumsi tetrasiklin. Sedangkan, penurunan kadar BUN dapat disebabkan overhidrasi (volume cairan yang berlebihan), penyakit hepar, penurunan konsumsi protein diet, dan penyakit ginjal yang lanjut (Rosner dan Bolton, 2006).

Pembentukan kreatinin yang dimulai dengan transaminidasi dari arginin ke glisin menjadi bentuk glikosiamin atau asam guanidoasetik (GAA). GAA dibawa ke hati dan membentuk kreatin. Kreatin memasuki sirkulasi dan 90% akan diambil dan disimpan dalam jaringan otot. Kreatin akan difosforilasi menjadi kreatin fosfat oleh kreatin fosfokinase (CPK) dan akhirnya dikonversi menjadi kreatinin (Hosten dalam Walker *et al.*, 1990). Kreatinin disaring oleh glomerulus, sebagian kecil disaring oleh tubulus proksimal dan diekskresikan oleh ginjal. Kadar serum kreatinin untuk anjing adalah 0,4-1,8 mg/dl sedangkan untuk kucing sebesar 0,8-2,3 mg/dl (Lippincott dan Wilkins, 2000).

Peningkatan kadar serum kreatinin terjadi akibat kerusakan fungsi ginjal, keadaan ketotik, hiperglikemi, latihan yang berat, dan konsumsi daging yang dimasak. Beberapa obat juga dapat mengakibatkan peningkatan kadar serum kreatinin, yaitu sefalosporin (pada metode Jaffe), flusitosin (pada metode enzimatis), simetidin dan trimetoprim yang dapat memblok tubulus yang menyekresi kreatinin. Sedangkan, penurunan kadar serum kreatinin terjadi pada keadaan pembatasan protein diet, malnutrisi, bilirubin (pada metode Jaffe), penyakit ginjal, penyakit hati kronis (Rosner dan Bolton, 2006).

Kreatinin plasma merupakan indeks GFR yang lebih cermat daripada BUN karena kecepatan produksinya merupakan fungsi dari massa otot yang sedikit sekali mengalami perubahan. Sedangkan BUN terutama dipengaruhi oleh jumlah protein dalam diet dan katabolisme protein tubuh (Price dan Wilson, 2006). Selain itu, konsentrasi kreatinin merupakan indikator fungsi ginjal yang lebih baik daripada urea atau asam urat karena tidak dipengaruhi oleh diet, olahraga atau hormon. Perbedaan BUN dan serum kreatinin dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Perbedaan BUN dan serum kreatinin

	BUN	Serum Kreatinin
Sumber	protein eksogen dan endogen	hidrolisi nonenzimatik dari kreatin
Keteraturan produksi	bervariasi	lebih stabil
Penanganan oleh ginjal	filtrasi lengkap; reabsorpsi tubular	filtrasi lengkap; beberapa disekresi tubular
Nilai sebagai marker GFR	signifikan sederhana	bagus pada keadaan stabil
Hubungan dengan gejala uremia	baik	buruk

Sumber: Dwimell dan Anderson dalam Schrier (1999).

2.6 Hewan Percobaan

Tikus merupakan hewan mamalia yang mempunyai peranan penting bagi manusia untuk tujuan ilmiah karena memiliki daya adaptasi baik. Tikus yang banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dan peliharaan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus putih memiliki beberapa keunggulan antara lain penanganan dan pemeliharaan yang mudah karena tubuhnya kecil, sehat dan bersih, kemampuan reproduksi tinggi dengan masa kebuntingan singkat, serta memiliki karakteristik produksi dan reproduksi yang mirip dengan mamalia lainnya. Tikus laboratorium lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman dan lebih cepat berkembang biak, bobot badan dewasa mencapai 450 g tergantung galur (Malole dan Pramono, 1989). Adapun taksonomi tikus menurut Besselsen (2004) dapat dilihat pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Taksonomi Tikus Putih

Klasifikasi	Nama
Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Sub Filum	Vertebrata
Kelas	Mammalia
Sub Kelas	Theria
Ordo	Rodensia
Sub Ordo	Scuirognathi
Famili	Muridae
Sub Famili	Murinae
Genus	<i>Rattus</i>
Spesies	<i>Rattus norvegicus</i>

Sumber : Besselsen (2004)

Tikus ini ditempatkan dalam genus *Rattus*, subfamily *Muroidea*, famili *Muridae*, ordo *Rodentia*, spesies *Rattus norvegicus* serta masuk dalam kelas *Mammalia*. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) berasal dari Asia Tengah dan penggunaannya telah menyebar luas di seluruh dunia (Malole dan Pramono, 1989; Suckow *et al*, 2006).

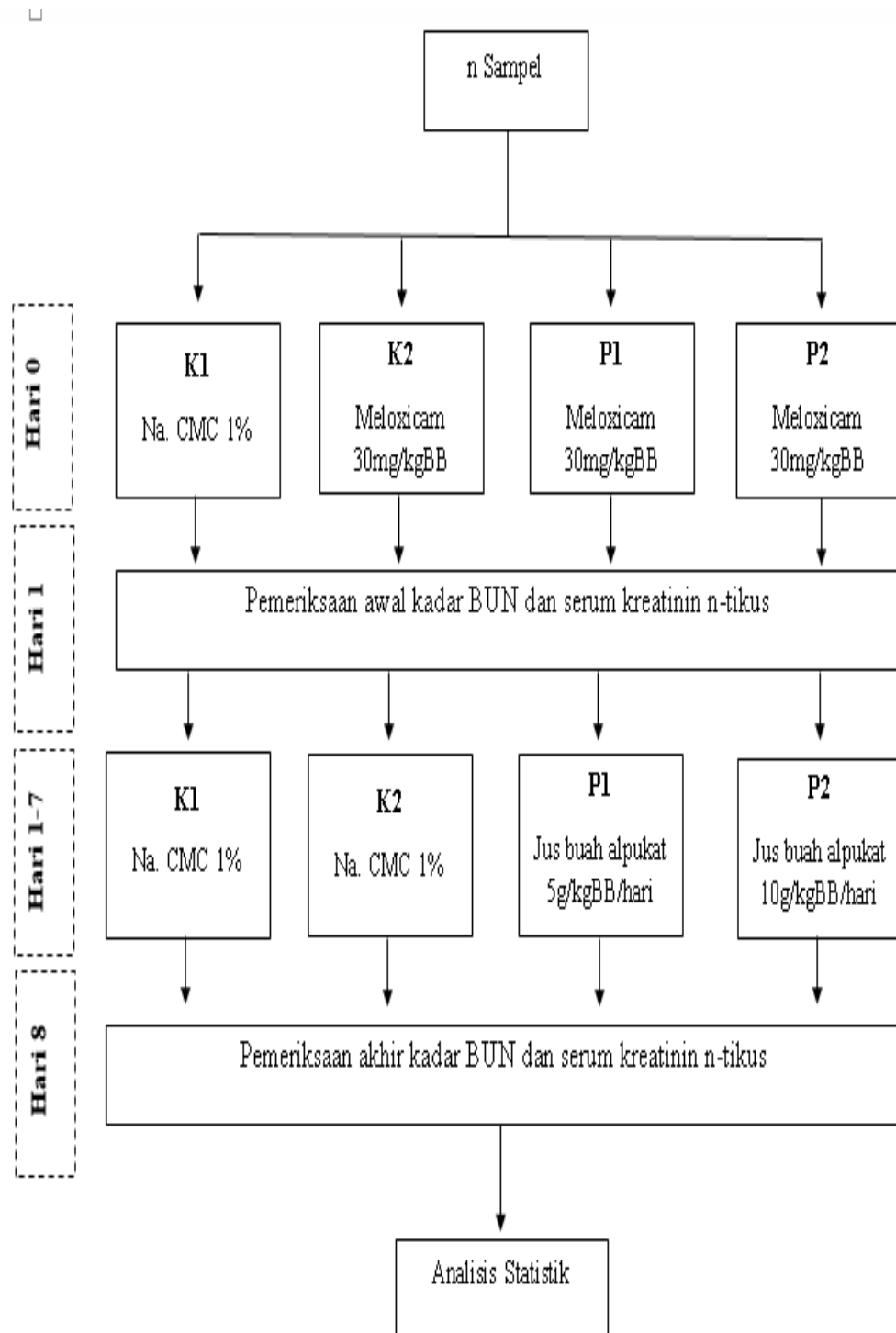
Tikus putih adalah hewan pengerat (*rodentia*) yang cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, memiliki sifat anatomis dan fisiologis yang terkarakterisasi dengan baik. Karakterisasi tikus putih diantaranya adalah siklus hidup tikus putih jarang lebih dari tiga tahun, berat badan pada umur empat minggu dapat mencapai 35 – 40 g dan setelah dewasa rata-rata 200-300 g, tetapi bervariasi tergantung pada galur. Pertambahan bobot badan tikus jantan dari umur 3-8 minggu sebesar 2 – 2,8 g/ekor/hari dengan pemberian ransum berkadar protein 16 – 23 % (Raimon, 2006 dan Gultom, 2003).

Pertambahan bobot badan tikus dapat mencapai 5 g/ekor/hari, tikus jantan tua dapat mencapai bobot badan 500 g, tetapi tikus betina jarang lebih dari 350 g. Kebutuhan pakan bagi seekor tikus setiap harinya kurang lebih sebanyak 10% dari bobot tubuhnya jika pakan tersebut berupa pakan kering dan dapat ditingkatkan sampai 15% dari bobot tubuhnya jika pakan yang dikonsumsi berupa pakan basah. Kebutuhan minum seekor tikus setiap hari kira-kira 15-30 ml air. Jumlah ini dapat berkurang jika pakan yang dikonsumsi sudah banyak mengandung air. Umur kelamin dewasa dipengaruhi oleh galur, tingkat pertumbuhan dan kualitas nutrisi (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

Tikus merupakan hewan laboratorium yang banyak digunakan dalam penelitian dan percobaan antara lain untuk mempelajari pengaruh obat-obatan, toksisitas, metabolisme, embriologi maupun dalam mempelajari tingkah laku (Malole dan Pramono 1989). Tikus termasuk hewan mamalia, oleh sebab itu dampaknya terhadap suatu perlakuan mungkin tidak jauh berbeda dibanding dengan mamalia lainnya. Nilai BUN normal pada tikus adalah 13,9-28,3 mg/dl dan serum kreatinin normal adalah 0,30-1,00 mg/dl (Doloksaribu, 2008).

2.7 Alur Penelitian

Secara skematis, alur penelitian dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Alur penelitian

3. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada 29 Mei – 5 Juni 2015. Dilaksanakan di Laboratorium Biofarmasi Farmasi Universitas Hasanuddin, dan Laboratorium Klinik Rumah Sakit Umum Pelamonia Kota Makassar.

3.2 Jenis Penelitian

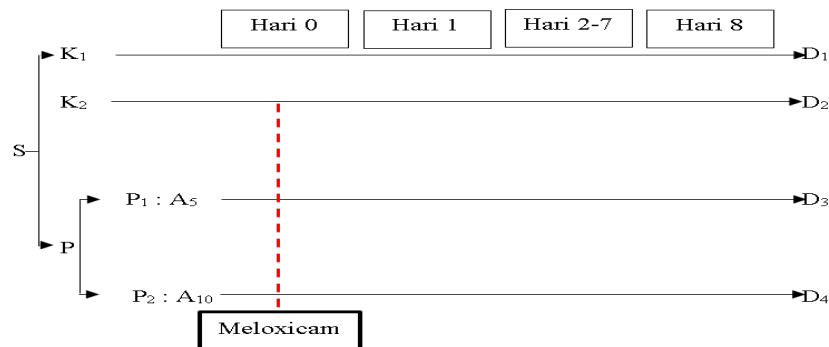
Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris karena efek yang terjadi adalah hasil manipulasi peneliti pada variabel bebas dan penelitian dilakukan pada laboratorium. Penelitian eksperimen merupakan kegiatan percobaan (*experiment*) yang bertujuan untuk mengetahui suatu gejala atau pengaruh yang timbul akibat dari adanya perlakuan tertentu (Notoatmodjo, 2005).

3.3 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini dilakukan dengan membagi sampel dalam kelompok kontrol dan kelompok perlakuan melalui randomisasi. Rancangan ini diperluas dengan melibatkan lebih dari satu variabel bebas, dengan kata lain perlakuan dilakukan pada lebih dari satu kelompok dengan bentuk perlakuan yang berbeda. Setelah semua perlakuan selesai, dilakukan observasi (*post test*) pada semua kelompok untuk memperoleh kesimpulan mengenai perbedaan diantaranya melalui analisis data tertentu (Notoatmodjo, 2005).

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Pre Test- Post Test Design Group*. Rancangan tersebut dipilih dengan asumsi bahwa di dalam suatu populasi tertentu, tiap unit populasi adalah homogen yaitu karakteristik antar semua unit populasi adalah sama. Rancangan ini dipilih karena pada penelitian ini dilakukan pengukuran kadar BUN dan serum kreatinin baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan dilakukan pengukuran awal (*pre-test*). Pengukuran awal dilakukan untuk mengetahui kadar BUN dan serum kreatinin setelah pemberian perlakuan meloxicam untuk semua kelompok yang berasal dari satu populasi, sehingga dapat dikembangkan rancangan eksperimental dengan adanya pengukuran awal (*pre test*), kemudian dilanjutkan pengukuran berulang pada akhir rangkaian penelitian guna membandingkan hasil pengukuran pertama dan pengukuran akhir (Pratiknya, 2003).

Secara sistematis, rancangan penelitian dapat dilihat pada 3.1 dibawah ini.



Gambar 3.1 Skematis Rancangan Penelitian

Keterangan :

- S = Sampel
K₁ = Kelompok kontrol negatif dengan pemberian larutan Na CMC 1% peroral selama 7 hari
K₂ = Kelompok kontrol positif dengan pemberian larutan Na CMC 1% peroral selama 7 hari dan meloxicam dosis toksik (tunggal = 30mg/kgBB) pada hari ke 1
P₁ = Kelompok perlakuan 1 dengan dosis jus buah alpukat sebanyak 5 g/kgBB/hari selama 7 hari dan meloxicam dosis toksik (tunggal = 30mg/kgBB) pada hari ke 1
P₂ = Kelompok perlakuan 2 dengan dosis jus buah alpukat sebanyak 10 g/kgBB/hari selama 7 hari dan meloxicam dosis toksik (tunggal = 30mg/kgBB) pada hari ke 1
A₅ = Jus buah alpukat dengan dosis 5 g/kgBB/hari
A₁₀ = Jus buah alpukat dengan dosis 10 g/kgBB/hari
D₁ = Data Kelompok kontrol negatif dengan pemberian Na CMC 1% peroral selama 7 hari
D₂ = Data Kelompok kontrol positif dengan pemberian Na CMC 1% peroral selama 7 hari dan meloxicam dosis toksik (tunggal = 30mg/kgBB) pada hari ke 1
D₃ = Data kelompok perlakuan 1 dengan dosis jus buah alpukat sebanyak 5 g/kgBB/hari selama 7 hari dan meloxicam dosis toksik (tunggal = 30mg/kgBB) pada hari ke 1
D₄ = Data kelompok perlakuan 2 dengan dosis jus buah alpukat sebanyak 10 g/kgBB/hari selama 7 hari dan meloxicam dosis toksik (tunggal = 30mg/kgBB) pada hari ke 1

3.4 Materi Penelitian

3.4.1 Sampel

Populasi hewan yang akan digunakan dalam percobaan ini adalah tikus Wistar jantan dengan kondisi sehat dan beratnya seragam yaitu 200-300 gram (Smith, 2009). Pada penelitian ini sampel diperhitungkan dengan Rumus Federer (Nathasa, 2007).

Rumus Federer: $(n - 1)(t - 1) \geq 15$

n = jumlah sampel tiap kelompok perlakuan

t = jumlah kelompok perlakuan

Berdasarkan perhitungan diatas maka tiap kelompok terdiri atas 6 sampel (Tikus putih). Jadi sampel yang dibutuhkan berjumlah 24 sampel atau 24 ekor tikus putih jantan. Sehingga peneliti menggunakan 24 ekor tikus yang dibagi dalam empat kelompok yaitu 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Perbedaan kedua kelompok perlakuan ini adalah dosis jus buah alpukat sebesar 5g/kgBB/hari dan 10g/kgBB/hari. Namun keduanya mendapatkan perlakuan yang sama yaitu diberi meloxicam dosis toksik (tunggal) yaitu 30mg/kgBB pada hari pertama.

3.4.2 Alat

Alat penelitian yang digunakan antara lain; kanula, gelas pengukur dan pengaduk, alu dan lumpang, timbangan hewan, neraca dosis jus alpukat dan meloxicam, tabung fiksasi, sekam kandang, kawat dan kasa penutup kandang, wadah makanan hewan coba.

3.4.3 Bahan

Bahan penelitian yang digunakan antara lain; meloxicam dosis toksik 30mg/kgBB, jus buah alpukat sebanyak 5g/kgBB/hari dan 10g/kgBB/hari, Na CMC (*Natrium – Carboxymethyle Cellulose*) 1%, aquadest, larutan eter, tabung penyimpang darah, dan spoit 1ml dan 3ml. Serta bahan pemeriksaan yang digunakan dalam penelitian adalah serum darah tikus.

3.5 Metode Penelitian

3.5.1 Penyiapan Bahan Penelitian

a. Meloxicam

Meloxicam berbentuk larutan yang dibuat dari sediaan tablet meloxicam yang ditimbang sesuai dosis toksik (tunggal) untuk masing-masing tikus (30 mg/kgBB), dilarutkan dalam larutan Na CMC 1% sebagai pembawa meloxicam (Linawati *et al.*, 2006). Dalam 1 ml larutan meloxicam tersebut dibutuhkan 0,01 gr bubuk Na CMC dicampurkan dengan 30 mg x berat badan (BB) tikus (dalam kg), dan dilarutkan dalam aquadest sampai diperoleh 1 ml. Larutan meloxicam ini diberikan pada tikus per oral melalui kanula, dan diberikan dengan dosis tunggal pada hari ke nol.

b. Jus Buah Alpukat

Bahan penelitian yang digunakan adalah buah alpukat jenis mentega yang diperoleh dari daerah Makassar. Buah alpukat dihaluskan menggunakan blender dan disaring menggunakan saringan teh untuk menghasilkan jus yang lebih halus. Diambil 100g ram untuk kemudian dibagi sesuai dosis untuk masing-masing perlakuan yaitu 5 g/kgBB/hari untuk kelompok perlakuan pertama, dan 10 g/kgBB/hari untuk kelompok perlakuan kedua.

c. Na CMC (*Natrium – Carboxymethyle Cellulose*)

Larutan Na CMC 1% dibuat dengan cara melarutkan 1 gr Na CMC ke dalam aquadest sebanyak 100ml. Kemudian diambil 1-2 ml, disesuaikan dengan konversi berat badan tikus putih.

3.5.2 Perlakuan Terhadap Hewan Uji

a. Adaptasi Hewan Coba

Sebelum penelitian dimulai, tikus diadaptasikan terlebih dahulu selama satu minggu di Laboratorium Biofarmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Makanan diberikan dalam jumlah tertentu berdasarkan berat badan, berdasarkan standar laboratorium (10 gram/kg Berat Badan). Minuman diberikan secara *ad Libitum*.

b. Pemberian Perlakuan

Tikus strain wistar jantan sebanyak 24 ekor yang telah diadaptasikan selama satu minggu dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Kelompok K1 adalah kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan Na CMC 1% pada hari ke nol sampai hari ke tujuh, kelompok K2 kontrol positif diberi larutan meloxicam 30mg/kgBB pada hari pertama dilanjutkan dengan pemberian Na CMC 1%. Kelompok P1 diberi larutan meloxicam 30mg/kgBB pada hari pertama dilanjutkan dengan pemberian jus buah alpukat sebanyak 5 g/kgBB/hari, dan kelompok P2 diberi larutan meloxicam 30mg/kgBB pada hari pertama dilanjutkan dengan pemberian jus buah alpukat sebanyak 10 g/kgBB/hari.

Pada hari ke nol kelompok K2, P1 dan P2 diberikan perlakuan meloxicam 30mg/kgBB sedangkan kelompok K1 hanya diberikan Na CMC 1%. Besoknya pada hari ke-1, dilakukan pengambilan darah sebanyak 1ml-2ml untuk pemeriksaan kadar BUN dan serum kreatinin pada hewan coba. Setelah dilakukan pengambilan darah, dilanjutkan dengan pemberian jus buah alpukat sebanyak 5g/kgBB pada kelompok P1 dan sebanyak 10g/kgBB pada kelompok P2. Sedangkan pada kelompok K1 dan K2 diberikan Na CMC 1%.

Pemberian jus buah alpukat dilakukan per oral dengan menggunakan alat bantu kanula lambung, yang bertujuan mencegah jus buah alpukat dimuntahkan dalam jumlah tertentu setiap kali pemberian. Hal ini dilakukan 1x/hari, setiap hari, selama 7 hari. Berat badan tikus ditimbang 2 kali, yaitu sebelum perlakuan dan setelah perlakuan, dengan tujuan menyesuaikan dosis obat dengan berat badan tikus. Selain itu juga selalu diperhatikan mengenai makanan, yang diberikan sesuai berat badan, dan minumannya, yang diberikan secara *ad libitum*. Berat badan tikus ditimbang pada hari terakhir perlakuan.

Setelah masa perlakuan selesai selama 7 hari, maka dipuasakan dan pada hari ke-8 dilakukan anestesi pada seluruh tikus dengan menggunakan larutan eter, kemudian diambil darahnya dari jantung bagian ventrikel kiri. Pengambilan darah ini bertujuan untuk memeriksa kadar BUN dan serum kreatinin.

3.5.3 Pemeriksaan Kadar BUN dan Serum Kreatinin

Metode pengukuran BUN dan serum kreatinin yang digunakan adalah sebagai berikut, sampel darah yang diambil sebanyak 2 kali (setelah pemberian meloxicam dan sesudah perlakuan jus buah alpukat) dengan volume masing-masing sebesar 1ml - 2ml. Setiap sampel darah diletakkan pada botol sampel *plain* 5 ml yang telah diberi label dan didiamkan selama 15 menit. Sampel darah disentrifugasi selama 5 menit dengan kecepatan 5000 rpm. Hal ini bertujuan untuk memisahkan serum dari sel-sel darah. Setelah serum terpisah dengan plasma, selanjutnya serum dipisahkan dan dimasukkan dalam *cup* serum yang telah diberi label baru. Kemudian masing-masing *cup* dimasukkan kedalam mesin *Siemens* yang merupakan alat yang digunakan untuk mengukur kadar BUN dan serum kreatinin.

3.6 Pengamatan dan Pengumpulan Data

Pengamatan dan pencatatan dilakukan terhadap serum darah tikus putih jantan yang diamati pada saat setelah pemberian meloxicam pada hari ke-1 dan sesudah perlakuan jus buah alpukat pada hari ke-8.

3.7 Analisa Data

Data yang diperoleh diolah dengan *Anova Two Way With Replication* dan jika berbeda dilanjutkan dengan uji T-Test untuk melihat adanya perbedaan kadar BUN dan serum kreatinin di antara kelompok dari 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan terhadap pengaruh jus buah alpukat.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

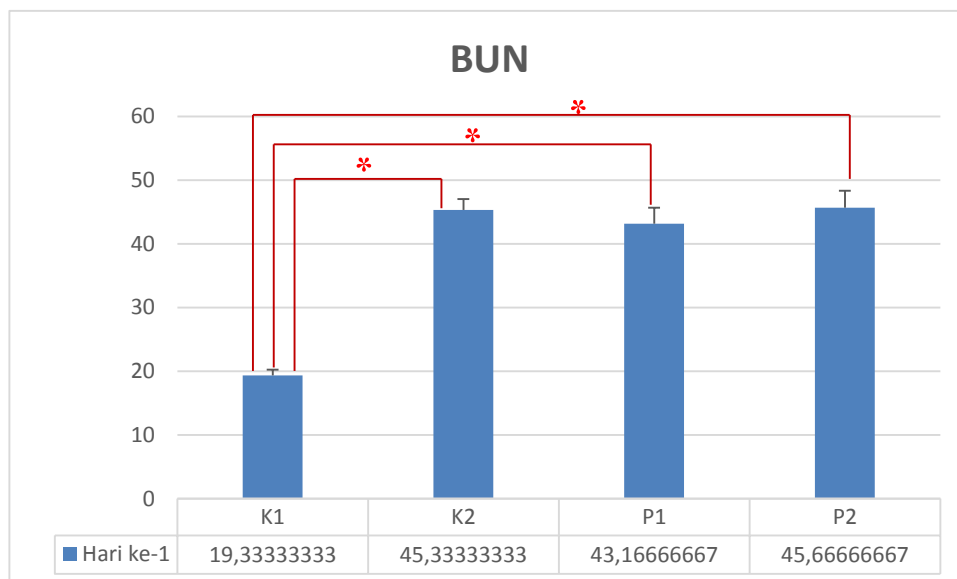
Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian jus buah alpukat terhadap kadar BUN dan serum kreatinin pada tikuswistar akibat meloxicam dosis toksik. Jus buah alpukat diberikan dalam berbagai dosis dengan tujuan untuk mengetahui dosis optimal yang dapat menetralsir kerusakan ginjal akibat meloxicam dosis toksik dengan indikator kadar BUN dan serum kreatinin yang menurun.

Tikus wistar yang digunakan merupakan tikus jantan karena kondisi biologisnya lebih stabil bila dibandingkan betina yang kondisi biologisnya dipengaruhi masa siklus estrus. Di samping keseragaman jenis kelamin, hewan coba yang digunakan juga mempunyai keseragaman berat badan (160-180 gram) dan umur (2-3 bulan). Hal ini bertujuan untuk memperkecil variasi biologis antar hewan coba yang digunakan sehingga dapat memberikan respon relatif seragam (Tuhu, 2008).

Pada penelitian ini, digunakan Na CMC 1% sebagai pembawa obat meloxicam. Meloxicam yang diberikan dalam bentuk larutan dengan dosis 30mg/kgBB yang telah terbukti menimbulkan efek toksis (hasil pra-penelitian).

4.1 *Blood Urea Nitrogen (BUN)*

Pada penelitian ini, pemeriksaan BUN di Laboratorium Klinik Rumah Sakit Umum Pelamonia Kota Makassar dapat dilihat pada diagram batang rata-rata hasil pengukuran kadar BUN pada pemeriksaan awal (hari ke-1 penelitian) pada tikus wistar jantan pada gambar 4.1 berikut ini :



- K₁ = Kelompok kontrol negatif (Na CMC 1%)
 K₂ = Kelompok kontrol positif (Na CMC 1% + meloxicam)
 P₁ = Kelompok perlakuan I (meloxicam)
 P₂ = Kelompok perlakuan II (meloxicam)
 * = Berbeda nyata ($p \leq 0,05$)
 Nilai = BUN normal 13,9-28,3 mg/dl

Gambar 4.1 Diagram batang rata-rata nilai BUN pada kelompok kontrol dan perlakuan hari ke-1

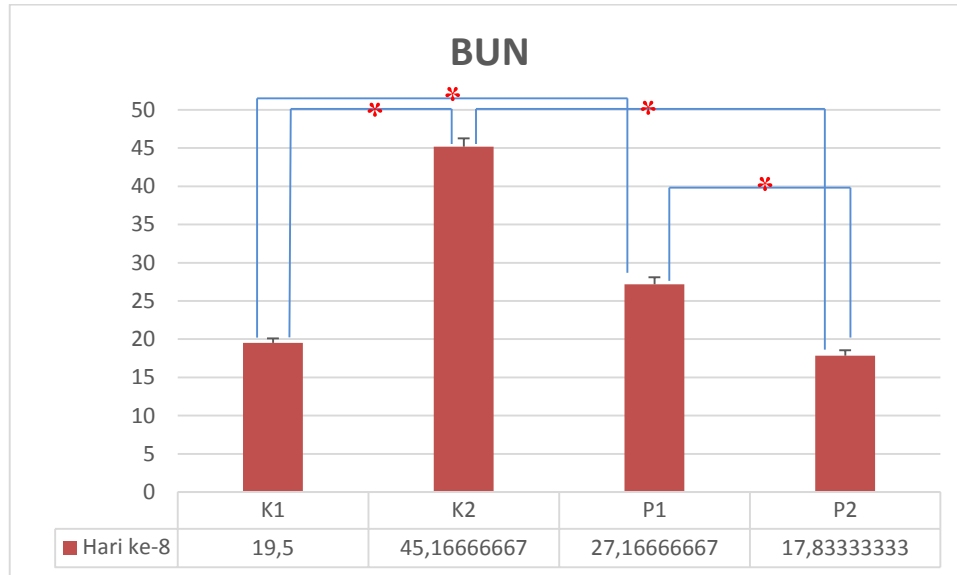
Berdasarkan Gambar diatas diketahui bahwa rata-rata nilai BUN untuk kelompok K₁ adalah sebesar 19,33 mg/dl (SEM : 0,881) kelompok K₂ memiliki rata-rata nilai BUN sebesar 45,33 mg/dl (SEM : 1,686), sedangkan kelompok P₁ rata-rata nilai BUN adalah 43,16 mg/dl (SEM : 2,522) kelompok P₂ memiliki nilai rata-rata BUN sebesar 45,66 mg/dl (SEM : 2,654). Dapat diketahui rata-rata kadar BUN pada hasil pemeriksaan awal (hari ke-1) setelah pemberian meloxicam 30 mg/kgBB pada kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2 menunjukkan kenaikan angka dari nilai normal (normal 13,9-28,3 mg/dl) yaitu 45,33 mg/dl, 43,16 mg/dl, dan 45,66 mg/dl.

Pada pembacaan hasil perbandingan, diketahui bahwa hasil pengukuran kadar BUN pada kelompok K₁ memiliki perbedaan yang nyata terhadap kelompok K₂, P₁, dan P₂. Kadar BUN pada kelompok K₂ tidak memiliki perbedaan yang nyata terhadap semua kelompok perlakuan P₁ dan P₂. Kelompok P₁ tidak memiliki perbedaan yang nyata terhadap kelompok P₂ dan K₂.

Sehingga dapat disimpulkan bahwa pengukuran awal (hari ke-1) menunjukkan BUN mengalami peningkatan setelah pemberian meloxicam, jika dibandingkan dengan masing-masing kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan plasebo Na CMC 1%. Terjadinya peningkatan kadar BUN merupakan akibat dari penggunaan meloxicam dosis toksik yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan yang berhubungan dengan deplesi glutathion secara nyata dan terjadi peroksidasi lipid sehingga terbentuk akumulasi intrasel dan pengikatan metabolit reaktif yang tinggi, kerusakan sel hati dan sering berakhir dengan kematian. Pengaruh serupa juga terjadi pada jaringan ginjal (Adeneye *et al.*, 2008). Hal ini menimbulkan akumulasi meloxicam akut (Schnellman, 2001) selain itu, meloxicam juga memicu terjadinya apoptosis pada sel ginjal (Ray dan Jena, 2000; Boularea *et al.*, 2002). Efek nefrotoksik dari meloxicam dosis toksik berhubungan dengan gangguan metabolik berupa kekacauan pada elektrolit-elektrolit dalam BUN (Adeneye *et al.*, 2008). BUN diproduksi di hati dari protein yang berasal dari makanan atau jaringan dan secara normal dieksresikan melalui urin. BUN mencerminkan laju filtrasi glomerulus (LFG) sehingga bila terjadi penurunan LFG sebesar 50% kadar BUN akan meningkat dua kali lipat (Noer, 2006). Hal serupa juga dibuktikan oleh penelitian dilakukan oleh Ng Lin Eng

(2008) yang menunjukkan terjadi penurunan bahkan kematian dari membran mitokondria di ginjal akibat paparan meloxicam dosis toksik dalam waktu yang lama. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Al Rekabi (2009) melaporkan bahwa terjadi efek subkronis pada hematologi dan histopatologi hati akibat pemberian meloxicam dosis toksik.

Hasil Pemeriksaan akhir (hari ke-8) BUN setelah pemberian jus buah alpukat pada masing-masing kelompok diperoleh hasil yang dapat dilihat pada Gambar 4.2 berikut ini :



- K₁ = Kelompok kontrol negatif (Na CMC 1%)
 K₂ = Kelompok kontrol positif (Na CMC 1% + meloxicam)
 P₁ = Kelompok perlakuan I (meloxicam + jus buah alpukat 5g/kgBB)
 P₂ = Kelompok perlakuan II (meloxicam)
 * = Berbeda nyata ($p \leq 0,05$)
 Nilai = BUN normal 13,9-28,3 mg/dl

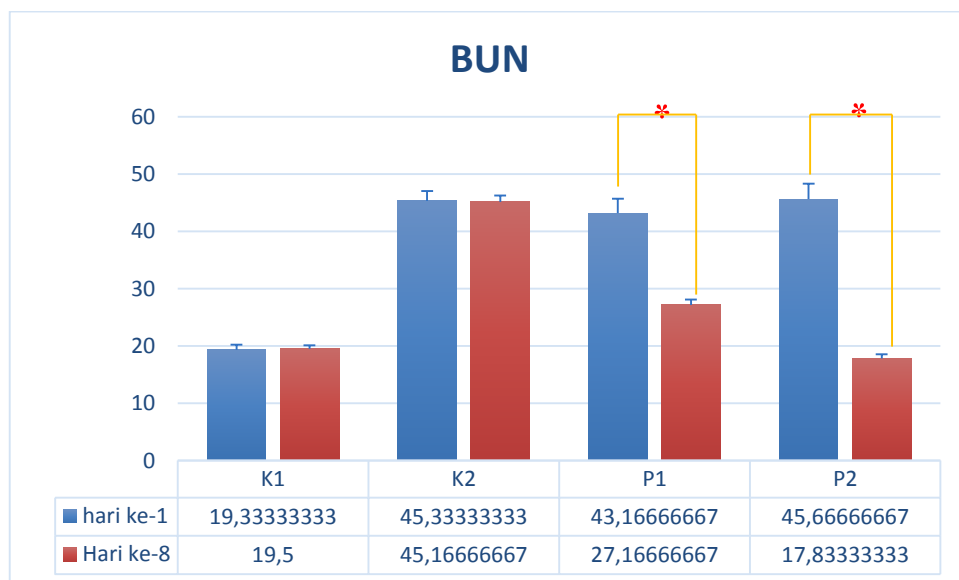
Gambar 4.2 Diagram batang rata-rata nilai BUN pada kelompok kontrol dan perlakuan hari ke-8

Berdasarkan Gambar 4.2 dapat dilihat bahwa rata-rata nilai BUN setelah 8 hari perlakuan untuk kelompok kontrol negatif K₁ adalah sebesar 19,5 mg/dl (SEM : 0,619), dan kelompok kontrol positif K₂ memiliki rata-rata nilai BUN sebesar 45,17 mg/dl (SEM : 1,108), sedangkan kelompok P₁ rata-rata nilai BUN adalah 27,17 mg/dl (SEM : 0,945), kelompok P₂ memiliki nilai rata-rata BUN sebesar 17,83 mg/dl (SEM : 0,703). Dari grafik diatas dapat dibaca bahwa rata-rata kadar BUN pada hasil pemeriksaan akhir (hari ke-8) setelah pemberian perlakuan jus buah alpukat dengan dosis 5g/kgBB pada kelompok P₁ dan jus buah alpukat dosis

10 g/kgBB untuk kelompok P2 menunjukkan penurunan kadar dari pemeriksaan sebelumnya dengan nilai yaitu 27,17 mg/dl 17,83 mg/dl.

Pembacaan grafik diatas menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif K1 menunjukkan perbedaan yang nyata terhadap kelompok kontrol positif K2 (yang diberi meloxicam), begitu pula terdapat perbedaan yang nyata terhadap kelompok P1. Untuk kadar BUN, antara kelompok P1 dengan kelompok P2 menunjukkan perbedaan yang nyata. Hal ini berarti pemberian dosis jus buah alpukat yang berbeda menimbulkan efek yang berbeda pula, yaitu semakin besar dosis jus buah alpukat yang diberikan, semakin rendah kadar BUN yang didapatkan. Berdasarkan data-data diatas dapat disimpulkan bahwa dosis jus buah alpukat pada kelompok P2 merupakan dosis optimal, yaitu 10gram/kgBB/hari karena mampu menetralsir kerusakan ginjal akibat pemberian meloxicam dosis toksik dengan penurunan kadar BUN yang mendekati normal. Ini membuktikan bahwa antioksidan dalam buah alpukat dapat menetralsir kerusakan ginjal akibat meloxicam dosis toksik dengan indikator kadar BUN. Hal ini didukung oleh penelitian Abrahan (2005) tentang pemberian vitamin C yang bermanfaat dalam pengobatan kerusakan ginjal akibat parasetamol dan penelitian Maulana (2010) tentang ekstrak tauge yang mengandung vitamin E mmampu memberikan proteksi terhadap kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal yang diinduksikan parasetamol. Selain itu, penelitian Shiddiqi (2008) tentang kandungan prekursor glutation dan antioksidan *thymoquinone* dalam minyak jinten hitam terbukti dapat melindungi ginjal dan mengurangi kerusakan ginjal akibat paparan obat golongan NSAID.

Untuk melihat secara jelas perbedaan antara pemeriksaan awal dengan hasil pemeriksaan akhir dapat dilihat pada Gambar 4.3 berikut ini :



- K₁ = Kelompok kontrol negatif (plasebo)
- K₂ = Kelompok kontrol positif (plasebo + meloxicam)
- P₁ = Kelompok perlakuan I (meloxicam + jus buah alpukat 5g/kgBB)
- P₂ = Kelompok perlakuan II (meloxicam + jus buah alpukat 10g/kgBB)
- * = Berbeda nyata ($p \leq 0,05$)

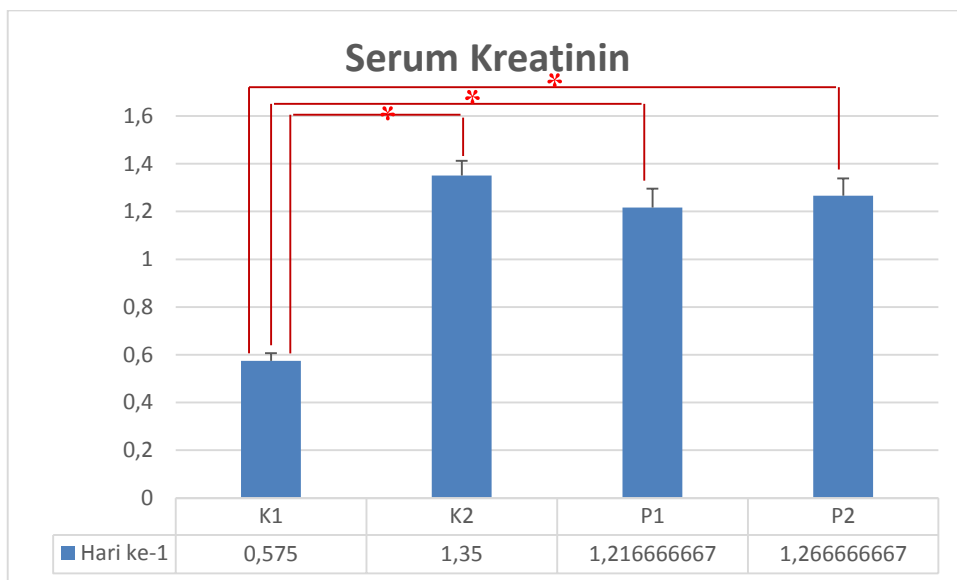
Gambar 4.3 Diagram batang rata-rata nilai BUN pada kelompok kontrol dan perlakuan hari ke-0 dan hari ke-8

Berdasarkan Gambar 4.3 diatas diketahui rata-rata kadar BUN pada hasil pemeriksaan akhir (hari ke-8) setelah pemberian perlakuan jus buah alpukat dengan dosis 5g/kgBB pada kelompok P1 dan jus buah alpukat dosis 10 g/kgBB untuk kelompok P2 menunjukkan penurunan kadar dari pemeriksaan sebelumnya dengan nilai yaitu 27,17 mg/dl 17,83 mg/dl. Sehingga dapat dilihat dari gambar diatas bahwa jika dibandingkan kadar BUN dari pengukuran awal (hari ke-1) dan pengukuran akhir (hari ke-8) menunjukkan BUN mengalami penurunan setelah pemberian jus buah alpukat, jika dibandingkan dengan masing-masing kelompok kontrol negatif dan kontrol positif yang hanya diberikan plasebo Na CMC 1%. Selain itu dapat dilihat bahwa penurunan kadar BUN seiring dengan meningkatnya dosis jus buah alpukat.

Pada pembacaan hasil perbandingan, diketahui bahwa hasil pengukuran awal dan pengukuran akhir terdapat banyak perbedaan yang nyata. Hasil pengukuran awal kelompok K1 tidak berbeda nyata dengan pengukuran akhir. Kelompok K2 juga tidak memiliki perbedaan yang nyata antara hasil pengukuran awal dan pengukuran akhir. Terdapat perbedaan yang nyata antara pengukuran awal P1 dengan pengukuran akhir P1. Hal yang sama juga terjadi pada kelompok P2 memiliki perbedaan yang nyata dari hasil pengukuran awal dengan pengukuran akhir.

4.2 Serum Kreatinin

Hasil pengukuran kadar serum kreatinin dapat dilihat pada diagram batang rata-rata hasil pengukuran kadar serum kreatinin pada pemeriksaan awal (hari ke-1 penelitian) pada tikus wistar jantan pada gambar 4.4 berikut ini :



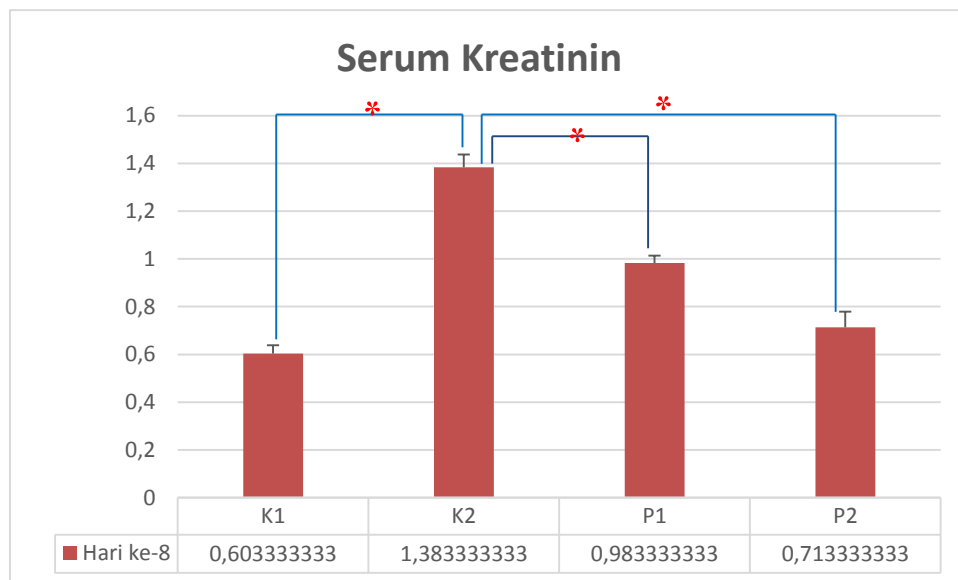
- K₁ = Kelompok kontrol negatif (Na CMC 1%)
- K₂ = Kelompok kontrol positif (Na CMC 1% + meloxicam)
- P₁ = Kelompok perlakuan I (meloxicam)
- P₂ = Kelompok perlakuan II (meloxicam)
- * = Berbeda nyata ($p \leq 0,05$)
- Nilai = serum kreatinin normal 0,30-1,00 mg/dl

Gambar 4.4 Diagram batang rata-rata nilai serum kreatinin pada kelompok kontrol dan perlakuan hari ke-1

Berdasarkan Gambar 4.4 diketahui bahwa rata-rata nilai serum kreatinin untuk kelompok K₁ adalah sebesar 0,575 mg/dl (SEM : 0,031), kelompok K₂ memiliki rata-rata nilai serum kreatinin sebesar 1,35 mg/dl (SEM : 0,061), sedangkan kelompok P₁ rata-rata nilai serum kreatinin adalah 1,216 mg/dl (SEM : 0,079), kelompok P₂ memiliki nilai rata-rata serum kreatinin sebesar 1,267 mg/dl (SEM : 0,071). Sedangkan rata-rata kadar serum kreatinin pada hasil pemeriksaan awal (hari ke-0) setelah pemberian meloxicam 30 mg/kgBB pada kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2 juga menunjukkan kenaikan angka dari nilai normal (normal 0,30-1,00 mg/dl) yaitu 1,35 mg/dl, 1,216 mg/dl, dan 1,266 mg/dl. Sehingga dapat dilihat dari kedua tabel diatas bahwa pengukuran awal (hari ke-0) menunjukkan BUN dan serum kreatinin mengalami peningkatan seetelah pemberian meloxicam, jika dibandingkan dengan masing-masing kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan plasebo Na CMC 1%.

Pada pembacaan hasil perbandingan, diketahui bahwa hasil pengukuran kadar serum kreatinin pada kelompok K1 memiliki perbedaan yang nyata terhadap semua kelompok K2, P1, dan P2. Kadar serum kreatinin pada kelompok K2 tidak memiliki perbedaan yang nyata terhadap semua kelompok perlakuan P1 dan P2. Kadar serum kreatinin kelompok P1 tidak memiliki perbedaan yang nyata terhadap kelompok P2.

Hasil Pemeriksaan akhir (hari ke-8) serum kreatinin setelah pemberian jus buah alpukat pada masing-masing kelompok diperoleh hasil yang dapat dilihat pada Gambar 4.5 berikut ini :



K₁ = Kelompok kontrol negatif (Na CMC 1%)

K₂ = Kelompok kontrol positif (Na CMC 1% + meloxicam)

P₁ = Kelompok perlakuan I (meloxicam + jus buah alpukat 5g/kgBB)

P₂ = Kelompok perlakuan II (meloxicam)

* = Berbeda Nyata ($p \leq 0,05$)

Nilai = serum kreatinin normal 0,30-1,00 mg/dl

Gambar 4.5 Diagram batang rata-rata nilai serum kreatinin pada kelompok kontrol dan perlakuan hari ke-8

Berdasarkan gambar diatas diketahui bahwa rata-rata nilai serum kreatinin pada pemeriksaan akhir untuk kelompok K₁ adalah sebesar 0,60 mg/dl (SEM : 0,034), kelompok K₂ memiliki rata-rata nilai serum kreatinin sebesar 1,38 mg/dl (SEM : 0,054), sedangkan kelompok P₁ rata-rata nilai serum kreatinin adalah 0,983 mg/dl (SEM : 0,0307), kelompok P₂ memiliki nilai rata-rata serum kreatinin sebesar 0,713 mg/dl (SEM : 0,066). Rata-rata kadar serum kreatinin setelah pemberian perlakuan jus buah alpukat dengan dosis 5g/kgBB pada kelompok P1 dan jus buah

alpukat dosis 10 g/kgBB untuk kelompok P2 menunjukkan penurunan kadar dari pemeriksaan sebelumnya dengan nilai yaitu 0,983 mg/dl dan 0,713 mg/dl.

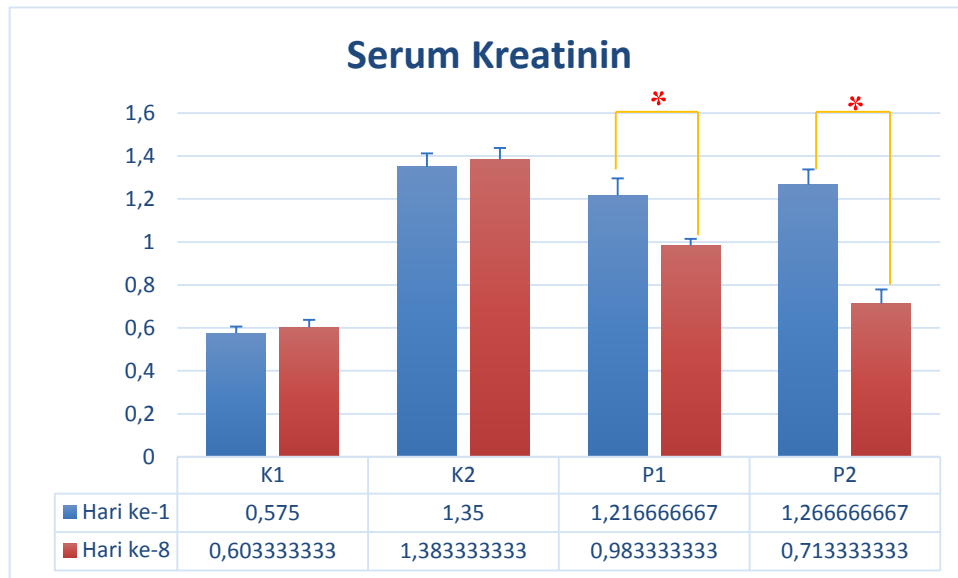
Pembacaan grafik diatas menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif K1 menunjukkan perbedaan yang nyata dengan kelompok kontrol positif K2 (yang diberi meloxicam), tetapi tidak terdapat perbedaan yang nyata terhadap kelompok P1 dan P2. Kelompok K2 menunjukkan perbedaan yang nyata terhadap kelompok P1 dan P2. Kadar serum kreatinin yang dilakukan terhadap kelompok P1 dan P2 menunjukkan perbedaan yang tidak nyata. Hal ini berarti pemberian dosis jus buah alpukat yang berbeda tidak menimbulkan efek yang berbeda pula, yaitu dosis jus buah alpukat pada P2 sama-sama berpengaruh dalam menurunkan kadar serum kreatinin. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa dosis jus buah alpukat pada kelompok P1 menunjukkan dosis optimal yaitu 5gram/kgBB/hari, karena mampu menetralkan kerusakan ginjal akibat pemberian meloxicam dosis toksik dengan penurunan kadar serum kreatinin yang mendekati normal.

Buah alpukat yang digunakan mengandung antioksidan berupa prekursor dari glutathione, yaitu asam glutamat, glisin, sistin, dan metionin. Keempat asam amino ini diserap melalui jalur pencernaan protein di dalam lambung dan berlanjut di usus halus, dan memasuki sirkulasi darah melalui vena porta, kemudian akan dibawa ke hati dan dipergunakan sebagai substansi untuk mensintesis glutathione (Almatsier, 2001). Glutathione bekerja sebagai antioksidan dengan beberapa mekanisme, yaitu mencegah ikatan oksigen reaktif dan peroksinitrit dengan mitokondria, dan menyediakan energi substrat mitokondria (Saito *et al.*, 2010). Selain itu glutathione dapat meregenerasi antioksidan terpenting, yaitu asam lemak, vitamin C. Dan E, kembali ke bentuk aktif, dan juga mengurangi radikal tokoferol vitamin E secara langsung dan tidak langsung melalui reduksi semidehidroaskorbat menjadi askorbat (Mohora *et al.*, 2007). Selain kandungan prekursor glutathione, alpukat juga memiliki vitamin B₂ (riboflavin) yang berperan sebagai prekursor FAD, koenzim yang dibutuhkan oleh glutathione reduktase dan mineral berupa selenium yang terkandung memiliki efek antioksidan pada enzim glutathione peroksidase (Berdanier *et al.*, 2007). Hal ini akan mendukung kerja glutathione dalam tubuh.

Antioksidan nonenzimatik lainnya dalam buah alpukat, yaitu vitamin C dan vitamin E. Vitamin C bertindak sebagai pemutus reaksi berantai (*chain breaking*), juga sebagai antioksidan sekunder yaitu memberikan atom hidrogen pada radikal oksigen (*oxygen scavenger*). Vitamin C juga dapat memperbaiki fungsi endotelial dengan memulihkan nitrit oksida sehingga terjadi vasodilatasi pada endotelium (Barrett dan Parfrey, 2006). Sedangkan, vitamin E merupakan antioksidan utama yang ditemukan pada fase lipid membran dan bertindak sebagai penghancur lipid peroksidase yang kuat (Wu dan Cederbaum, 2003). Vitamin E akan menyumbangkan ion hidrogen ke dalam reaksi sehingga dapat menurunkan kadar lipid peroksidase (Hariyatmi, 2004). Menurut penelitian Nwanjo dkk dalam Erdiyanto (2009), kombinasi vitamin C dan vitamin E ini memberikan pengaruh

yang lebih besar sebagai antioksidan dibandingkan kerja vitamin C sendiri atau vitamin E sendiri. Vitamin C juga bekerja sebagai ko-antioksidan bagi vitamin E, yaitu membantu reaksi perubahan vitamin E radikal menjadi bentuk vitamin E yang dapat mencegah reaksi lipid peroksidase (Carr dan Frei dalam Erdiyanto, 2009). Vitamin C akan bekerja bersamaan dengan vitamin E dan glutathione untuk menghentikan reaksi berantai radikal bebas.

Untuk melihat secara jelas perbedaan kadar serum kreatinin antara pemeriksaan awal dengan hasil pemeriksaan akhir dapat dilihat pada Gambar 4.6 berikut ini :



K₁ = Kelompok kontrol negatif (plasebo)

K₂ = Kelompok kontrol positif (plasebo + meloxicam)

P₁ = Kelompok perlakuan I (meloxicam + jus buah alpukat 5g/kgBB)

P₂ = Kelompok perlakuan II (meloxicam + jus buah alpukat 10g/kgBB)

* = Berbeda nyata ($p \leq 0,05$)

Gambar 4.6 Diagram batang rata-rata nilai BUN dan serum kreatinin pada kelompok kontrol dan perlakuan hari ke-0 dan hari ke-8

Pada pembacaan hasil perbandingan, diketahui bahwa hasil pengukuran awal dan pengukuran akhir terdapat banyak perbedaan yang nyata. Hasil pengukuran awal kelompok K₁ tidak berbeda nyata dengan pengukuran akhir. Kelompok K₂ juga tidak memiliki perbedaan yang nyata antara hasil pengukuran awal dan pengukuran akhir. Terdapat perbedaan yang nyata antara pengukuran awal P₁ dengan pengukuran akhir P₁. Hal yang sama juga terjadi pada kelompok P₂ memiliki perbedaan yang nyata dari hasil pengukuran awal dengan pengukuran akhir.

Berdasarkan hasil penelitian dan penjelasan diatas, kadar BUN lebih sulit untuk dinetralisir daripada kadar serum kreatinin. Kemungkinan hal ini terjadi akibat tempat sintesis urea dan kreatinin yang berbeda. Lebih dari 99% urea

disintesis di hati sedangkan kreatinin terutama disintesis dalam otot lurik (Noer, 2006). Meloxicam dosis toksik akan menimbulkan kerusakan hati sehingga mengganggu proses pembentukan urea. Selain itu, kadar BUN terutama dipengaruhi oleh jumlah protein dalam diet dan katabolisme protein tubuh (Price dan Wilson, 2006) serta faktor ekstra renal lainnya, seperti keadaan hidrasi (dehidrasi menyebabkan peningkatan kadar BUN dan begitu sebaliknya) dan perdarahan gastrointestinal (Noer, 2006). Oleh karena itu, di antara kedua indikator ini, kadar serum kreatinin lebih akurat dalam menilai laju filtrasi glomerulus daripada BUN karena kecepatan produksinya merupakan fungsi dari massa otot yang sedikit sekali mengalami perubahan (Price dan Wilso, 2006).

5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan sebagai berikut :

- a. Pemberian jus buah Alpukat sudah dapat menurunkan kadar BUN dan serum kreatinin pada kadar normal dengan waktu pemberian selama 7 hari.
- b. Dosis optimal jus buah alpukat dalam menurunkan kadar BUN dan serum kreatinin adalah 10g/kgBB/hari.

5.2 Saran

Dari hasil penelitian yang diperoleh, saran yang dapat diambil adalah sebagai berikut :

- a. Dapat dilakukan penelitian sejenis dengan pemberian jenis agen NSAID yang berbeda dan pemanfaatan tanaman yang lain.
- b. Dapat dilakukan penelitian sejenis dengan dilanjutkan pengamatan pada histopatologi jaringan ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, Premila. 2005. Vitamin C may be Beneficial in the Prevention of Paracetamol-Induced Renal Damage. *Clinical and Experimental Nephrology*. Vol. 9 (1): 24-30.
- Adeneye, Olagunju, Benebo, Elias, Adisa, Idowu, Oyedeji, Isioyo, Braimoh, Oladejo, dan Alana. 2008. Nephroprotective Effects of The Aqueous Root Extract of *Harungana madagascariensis* (L.) in Acute and Repeated Dose Acetaminophen Renal Injured Rats. *International Journal of Applied Research in Natural Products*. Vol. 1 (1): 6-14
- Almatsier, S. 2001. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: Gramedia
- Al-Rekabi *et al.*,. 2009. *Effects of subchronic exposure to meloxicam on some hematological, biochemical and liver histopathological parameters in rats*. Iraqi Jurnal Vol.23
- Andy, Chandra. 2013. *Pengaruh pH dan Jenis Pelarut pada Perolehan dan Karakterisasi Pati dari Biji Alpukat*. Parahyangan : Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Katolik Parahyangan.
- Apriadi, W. 2008. *Alpukat – Cegah Stroke & Bikin Awet Muda*. <http://tubuhsehat.blogdetik.com/2008/09/10/alpukat-cegah-stroke-bikinawet-muda/> [9 April 2015]
- Astawan M. dan Leomitra A. 2008. Khasiat warna-warni makanan. Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama, pp : 154-160, 128, 129.
- Barrett, B. J. & Parfrey, P. S. 2006. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Engl J Med*. Vol. 354: 379-386.
- Berdanier, C., Dwyer, J., dan Feldman, E. 2007. *Handbook of Nutrition and Food*. Second Edition. Boca Raton: CRC Press
- Besselsen, D.G. 2004. *Biology of Laboratory Rodent*. Medical Books. New York.
- Biale, J.B. and R.E. Young, 1971. *The Avocado Pear: Biochemistry of Fruits and Their Product*. Academic Press, London.
- BNF. 2009. *British National Formulary 58*. London: Pharmaceutical Press
- Boulares, Zoltoski, Stoica, Cuvillier, & Smulson. 2002. Acetaminophen Induces A Caspase-Dependant and Bcl-xL Sensitive Apoptosis in Human Hepatoma Cells and Lymphocytes. *Pharmacology and Toxicology*. Vol. 90: 38-50.
- Brater, D.C. (1999) Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am. J. Med*. 107, 65S-71S.
- Brogden, R.N., Heel, R.C., Pakes, G.E., Speight, T.M., and Avery, G.S. (1980) *Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin*. *Drugs*. 20, 24-48.
- BSAVA. 2005. *Canine and Feline Clinical Pathology 2nd Edition*. British
- Day, R., D, Williams, K., Handel, M. & Brooks, P . 2000. *Cognitive tissue and bone disorders*. In : SG, Carruthers, BB. Hoffman, KL. /Melmon & DW.. Nierenberg (eds), *Clinical Pharmacology*. Edisi 4 : New York.
- Despopoulos, A. & Silbernagl, S. 2003. *Color Atlas of Physiology*. 5th edition. Stuttgart, Germany: Thieme.

- Doloksaribu, Bernike. 2008. "Pengaruh Proteksi Vitamin C terhadap Kadar Ureum, Kreatinin dan Gambaran Histopatologis Ginjal Mencit yang Dipapar Plumbum." Tesis. Medan: Sekolah Pascasarjana, Universitas Sumatera Utara.
- Dorantes, Lidia, FAO. 2006. *Avocado Post Harvest Operation Chapter*. http://www.fao.org/inpho/content/compend/text/ch30/ch30_01.htm Rome, Italy [21 April 2015]
- Dwinnell, B. G. & Anderson, R. J. 1999. "Diagnostic Evaluation of the Patient with Acute Renal Failure". Dalam Schrier, R. W. (Ed.). *Atlas of Diseases of The Kidney Volume 1*. Philadelphia: Current Medicine.
- Erdiyanto, Ayyub. 2009. "Efek Pemberian Vitamin C dan Vitamin E dalam Menurunkan Enzim Transaminase Tikus Wistar Jantan yang Diberi Stres Fisik." Tidak Diterbitkan. Skripsi. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember
- Geof, W., Jenifer L, *et al.* 2008. *Extralabel Use of Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs in Cattle*. Vol.232 No.5 : JAVMA
- Ghosh, A. & Sil, P. C. 2007. Anti-oxidative Effect of a Protein from *Cajanus indicus* L against Acetaminophen-induced Hepato-nephro Toxicity. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. Vol. 40 (6): 1039-1049
- Gilman, AG., Rall, TW., Nies, AS & Taylor, P. 1991. *The Pharmacological basis of therapeutics*. Vol.11. Edisi 8. Pergamon Press : New York.
- Gultom A.M. 2003. *Penambahan tepung kunyit (Curcuma domestica) dalam ransum untuk meningkatkan bobot badan tikus putih (Rattus novvergicus)*. Skripsi. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- Guyton, A. C dan Hall, J. E. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta: EGC.
- Halliwel, B dan O.I. Aruoma. 1997. Free Radical and Antioxidants: The need for in vivo Markers of Oxidative Stress. Dalam Aruoma, O.I. dan S-L Cuppett. (eds.). *Antioxidant Methodology: In Vivo and in Vitro Concepts*. AOCS Press, Champaign, Illinois .
- Hariyatmi. 2004. Kemampuan Vitamin E sebagai Antioksidan terhadap Radikal Bebas pada Lanjut Usia. *MIPA UMS*. Vol. 14 (1): 52 – 60.
- Hosten, A. O. 1990. "BUN and Creatinine". Dalam Walker, W. K., Hall, W. D., dan Hurst, J. W. (Ed.). *Clinical Methods, 3rd Edition, The History, Physical, and Laboratory Examination*. Boston: Butterworths.
- Ide P. 2010. Health Secret Of Kiwifruit. Jakarta : PT. Alex Media Computindo, pp : 9,11,15,16.
- Katzung, B. G. 2006. *Basic and Clinical Pharmacology*. Tenth Edition. USA: LANGE.
- Laboratorium Kimia-Biokimia Pangan Universitas Gajah Mada. 2002. *Kamus Istilah Pangan dan Nutrisi*. Yogyakarta: Kanisius
- Linawati, Apriyanto, Susanti, Wijayanti, dan Donatus. 2006. *Efek Hepatoprotektif Rebusan Herba Putri-Malu (Mimosa Pigra, L.) pada Tikus Terangsang Parasetamol*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Malole M.B.M., dan Pramono C.S.U. 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan Dilaboratorium*. ITB. Bogor. (Hal 94 – 103)
- Maulana, A. I. 2010. "Pengaruh Ekstrak Tauge (*Phaseolus Radiatus*) terhadap Kerusakan Sel Ginjal Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi

- Parasetamol.” Skripsi. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Mohora, Greabu, Muscurel, Duta, dan Totan. 2007. The Sources and the Targets of Oxidative Stress in the Etiology of Diabetic Complications. *J. Biophys.* Vol. 17 (2): 63–84.
- Ng, Lin Eng. 2008. *Action Of Diclofenac And Meloxicam On Nephrotoxic Cell Death*. Tesis. Biokimia : National University of Singapore
- Noer, M. S. 2006. *Evaluasi Fungsi Ginjal Secara Laboratorik (Laboratoric Evaluation on Renal Function)*. Surabaya: Lab-SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR.
- Notoatmodjo, S. 2005. *Metodologi Penelitian Kesehatan, edisi revisi*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nutrient data. 2010. *Nutrition Facts Avocados, Raw, All Commercial Varieties*. <http://www.nutritiondata.com/facts/fruits-and-fruit-juices/1843/2> [24 Mei 2010]
- Padayatty, Katz, Wang, Eck, Kwon, Lee, Chen, Corpe, Dutta, Dutta, dan Levine. 2003. *Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention*. Journal of the American College of Nutrition. Vol. 22 (1): 18–35
- Palani, Senthilkumar, Kumar, Devi, Venkatesan, dan Sathendra. 2008. *Effect of The Ethanolic Extract of Indigofera barberi (L) in Acute Acetaminophen - Induced Nephrotoxic Rats*. Advanced Biotech. September 2006: 28-31.
- Plantamor, F.B., A.Nnurum, C.C.Mbah, A.A.Attama, and R.Manek. 2012. *The physicochemical and binder properties of starch from Persea americana Miller (Lauraceae)*. Vol.63
- Pratiknya, A.W. 2003. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta : PT.Raja Grafindo Persada.
- Price, S. A. & Wilson, M. L. 2006. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6 Volume 2. Jakarta : EGC.
- Prihatman, Kemal. 2000. *ALPUKAT / AVOKAD (Persea americana Mill/Persea gratissima Gaerth)*. Jakarta: Kantor Deputy Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi.
- Raimon D. 2006. *Suplementasi zeolit dalam ransum basal yang mengandung bungkil kedelai terhadap performans tikus putih (Rattus norvegicus)*. Skripsi. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- Ray, S. D., & Jena, N. 2000. A Hepatotoxic Dose of Acetaminophen Modulates Expression of Bcl-2, Bcl-xL, and Bcl-x5 During Apoptotic and Necrotic Cell Death of Mouse Liver Cells *in vivo*. *Archives of Toxicology*. Vol. 73: 594-606.
- Rukmana, R. 1997. *Alpukat Seri Budi Daya*. Yogyakarta: Kanisius.
- Rosner, M. H. & Bolton, W. K. 2006. *Renal Function Testing. American Journal of Kidney Diseases*. Vol. 47 (1): 174-183.
- Sacher, A, R. 2004. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Penerjemah Hartanto. EGC. Jakarta
- Sagala, Pantun Sulibmar. 2010. “Efek Proteksi Jus Alpukat (*Persea americana Mill.*) terhadap Kerusakan Mukosa Lambung Mencit yang Diinduksi Aspirin.” Skripsi. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

- Saito, C., Zwingmann, C., dan Jaeschke, H. 2010. Novel Mechanisms of Protection Against Acetaminophen Hepatotoxicity in Mice by Glutathione and N-Acetylcysteine. *Hepatology*. Vol. 51 (1): 246-254.
- Schnellman, R. G. 2001. *Toxic Responses of The Kidney*. In: *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 6th Edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division
- Shahidi, F. dan M. Nazek. 2004. *Phenolich in Food Neutraceuticals*. CRC Press. Boca Raton, Florida
- Shiddiqi, Toumi. 2008. "Pengaruh Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) terhadap Kerusakan Histologis Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Parasetamol." Skripsi. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Simmons DL, Botting RM & Hla T. 2006. *Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition*. *Pharmacol Rev*;56: 387–437.
- Smith J. B. dan S. Mangkoewidjojo. 1988. *Pemeliharaan Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta (ID): UI Pr.
- Standring, S. 2005. *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice* 39th Edition. Spanyol: Elsevier Churchill Livingstone
- Stelio et al., 2007. *Evaluation of Adverse Effects of Long-Term Oral Administration of Carprofen, Etodolac, Ketoprofen, And Meloxicam In Dogs*. AVJR Vol.68 No.3. School of Veterinary Medicine And Animal Science : Brazil.
- St, Joseph. 2011. *Metacam*. USA : Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.
- Sulistia, Gan., Rianto S., dan Nafrialdi. 2009. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta : Balai Penerbit FKUI
- Suckow M., Weisbroth, S., & Franklin, C. (2006). *The Laboratory Rat, Second Edition* (American College of Laboratory Animal Medicine). Toronto: Academic Press.
- Tuhu, P. F. S. 2008. "Efek Analgetika Ekstrak Etanol Daun Kayu Putih (*Melaleuca leucadendron* L) pada Mencit Jantan." Skripsi. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Vaisi-Raygani, Rahimi, Zahraie, Noroozian, dan Pourmotabbed. 2007. Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Defense in Alzheimer's Disease. *Acta Medica Iranica*. Vol. 45 (4): 271-276.
- Wu, D., & Cederbaum, A. I. 2003. Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage. *Alcohol Research & Health*. Vol. 27 (4): 277-284.

Lampiran 1. Rancangan jadwal penelitian

KEGIATAN PENELITIAN	JADWAL KEGIATAN BULAN / TAHUN 2015			
	04	05	06	07
Pra penelitian				
Persiapan dan seminar proposal				
Pelaksanaan penelitian				
Pengolahan data				
Laporan dan seminar hasil				

Lampiran 2a. Data berat badan tikus wistar jantan sebelum perlakuan

NO.	BERAT BADAN	KELOMPOK
	(gram)	
1	170	Kontrol negatif (K ₁)
2	160	Kontrol negatif (K ₁)
3	170	Kontrol negatif (K ₁)
4	160	Kontrol negatif (K ₁)
5	170	Kontrol negatif (K ₁)
6	170	Kontrol negatif (K ₁)
7	170	Kontrol positif (K ₂)
8	170	Kontrol positif (K ₂)
9	160	Kontrol positif (K ₂)
10	180	Kontrol positif (K ₂)
11	170	Kontrol positif (K ₂)
12	160	Kontrol positif (K ₂)
13	160	Perlakuan I (P ₁)
14	160	Perlakuan I (P ₁)
15	180	Perlakuan I (P ₁)
16	180	Perlakuan I (P ₁)
17	160	Perlakuan I (P ₁)
18	160	Perlakuan I (P ₁)
19	160	Perlakuan II (P ₂)
20	160	Perlakuan II (P ₂)
21	170	Perlakuan II (P ₂)
22	170	Perlakuan II (P ₂)
23	160	Perlakuan II (P ₂)
24	180	Perlakuan II (P ₂)

Lampiran 2b. Data berat badan tikus wistar jantan setelah perlakuan

NO.	BERAT BADAN	KELOMPOK
	(gram)	
1	185	Kontrol negatif (K ₁)
2	165	Kontrol negatif (K ₁)
3	180	Kontrol negatif (K ₁)
4	185	Kontrol negatif (K ₁)
5	175	Kontrol negatif (K ₁)
6	180	Kontrol negatif (K ₁)
7	175	Kontrol positif (K ₂)
8	170	Kontrol positif (K ₂)
9	170	Kontrol positif (K ₂)
10	180	Kontrol positif (K ₂)
11	175	Kontrol positif (K ₂)
12	165	Kontrol positif (K ₂)
13	185	Perlakuan I (P ₁)
14	190	Perlakuan I (P ₁)
15	210	Perlakuan I (P ₁)
16	225	Perlakuan I (P ₁)
17	200	Perlakuan I (P ₁)
18	190	Perlakuan I (P ₁)
19	240	Perlakuan II (P ₂)
20	250	Perlakuan II (P ₂)
21	220	Perlakuan II (P ₂)
22	235	Perlakuan II (P ₂)
23	210	Perlakuan II (P ₂)
24	250	Perlakuan II (P ₂)

Lampiran 3. Perhitungan volume Na CMC1% + Meloxicam

NO.	BERAT	JENIS	VOLUME PEMBERIAN
	BADAN (gram)	PEMBERIAN	(0,1 ml /10g x BB) ml
1	170	Na. CMC 1 %	1,7
2	160	Na. CMC 1 %	1,6
3	170	Na. CMC 1 %	1,7
4	160	Na. CMC 1 %	1,6
5	170	Na. CMC 1 %	1,7
6	170	Na. CMC 1 %	1,7
7	170	Na. CMC + Meloxicam	1,7
8	170	Na. CMC + Meloxicam	1,7
9	160	Na. CMC + Meloxicam	1,6
10	180	Na. CMC + Meloxicam	1,8
11	170	Na. CMC + Meloxicam	1,7
12	160	Na. CMC + Meloxicam	1,6
13	160	Na. CMC + Meloxicam	1,6
14	160	Na. CMC + Meloxicam	1,6
15	180	Na. CMC + Meloxicam	1,8
16	180	Na. CMC + Meloxicam	1,8
17	160	Na. CMC + Meloxicam	1,6
18	160	Na. CMC + Meloxicam	1,6
19	160	Na. CMC + Meloxicam	1,6
20	160	Na. CMC + Meloxicam	1,6
21	170	Na. CMC + Meloxicam	1,7
22	170	Na. CMC + Meloxicam	1,7
23	160	Na. CMC + Meloxicam	1,6
24	180	Na. CMC + Meloxicam	1,8

Lampiran 4. Perhitungan dosis meloxicam 30mg/kgBB

1) Konversi dosis Meloxicam manusia dan tikus

- a. Dosis Lazim (DL) untuk manusia = 7,5 mg
- b. Faktor Konversi (FK) untuk tikus (200gram) = 0,0189 (*tetapan*)
- c. Maka, Dosis konversi untuk tikus 200 gram = FK x DL
= 0,0189 x 7,5 mg
= 0,135 mg/grBB
- d. Jika tikus BB 280 gram, maka
Dosis untuk tikus 280 gram = $\frac{0,135 \text{ mg} \times 7,5}{280 \text{ gram}}$
= 0,189 mg/grBB

2) Penyiapan sediaan Meloxicam

1. Berat Rata-rata (BR) 1 papan meloxicam
Yang terdiri dari 10 tablet = 175 mg
2. Dosis lazim pemberian = $\frac{\text{Dosis Tikus (BB 280g)} \times \text{BR obat}}{\text{DL}}$
= $\frac{0,189 \text{ mg/grBB} \times 175 \text{ mg}}{7,5 \text{ mg}}$
= 4,31 mg
3. Untuk memberikan efek toksik, maka dosis obat akan ditingkatkan dari standar dosis lazim yang telah didapatkan diatas(4,31 mg)
Maka, dosis toksik Meloxicam yaitu →
(*dari hasil pra-penelitian, maka dosis toksik yang digunakan yaitu 4 kali dosis lazim*)
= 4 x DL
= 4 x 4,31 mg = 16,31 mg

3) Penyiapaan suspensi Na. CMC yang berisi Meloxicam untuk kelompok K2, P1 dan P2.

- a. Sediaan stok dibuat sebanyak perhitungan volume sesuai berat badan tikus (pada **lampiran 3**). Semua volume pada kelompok K2, P1, dan P2 dijumlahkan dan didapatkan jumlah semua volume :

$$= 30,1 \text{ ml}$$

- b. Jumlah meloxicam yang ditimbang adalah

$$\text{dosis toksik} \times \text{jumlah tikus kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2}$$

$$= 16,31 \text{ mg} \times 18 \text{ ekor tikus}$$

$$= 293,58 \text{ mg serbuk meloxicam}$$

- c. Maka, selanjutnya Na. CMC sebanyak 30,1 ml dicampurkan dengan serbuk meloxicam seberat 293,58 mg → Disuspensikan dan akan di bagikan pada tiap tikus kelompok K2, P1, dan P2.

Diasumsikan bahwa pada tiap volume pemberian per tikus akan terdapat dosis toksik sebesar 16,31 mg .

Lampiran 5. Volume maksimum larutan obat pada hewan coba

Jenis Hewan dan Bobot Badan	Cara Pemberian dan Volume Maksimum dalam mililiter (ml)				
	i.v	i.m	i.p	s.c	p.o
Mencit (20-30 g)	0,5	0,05	1	0,5-1	1
Tikus (200 g)	1	0,1	2-5	2-5	5
Hamster (50 g)	-	0,1	1-5	2,5	2,5
Marmut (250 g)	-	0,25	2-5	5	10
Merpati (300 g)	2	0,5	2	2	10
Kelinci (2,5 kg)	5-10	0,5	10-20	5-10	20
Kucing (3 kg)	5-10	1	10-20	5-10	50
Angjing (5 kg)	10-20	5	20-50	10	10

Keterangan :

i.v = intra vena
i.m = intramuscular
i.p = intraperitoneal
s.c = subcutan
p.o = per oral

Lampiran 6. Perbandingan luas permukaan tubuh hewan percobaan
(konversi dosis)

Hewan dan Bobot Badan Rata-rata	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 400 g	Kelinci 2 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1	7	12,29	27,8	26,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	60,5
Marmut 400 g	0,08	0,57	1	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 2 kg	0,04	0,25	0,44	1	1,06	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1	2,2	4,1	13
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,36	0,16	0,32	1

Lampiran 7. Hasil pemeriksaan BUN pada tikus wistar jantan
(normal 13,9-28,3 mg/dl)

a. Pemeriksaan Awal (Hari ke- 1)

Sampel	K ₁ (mg/dl)	K ₂ (mg/dl)	P ₁ (mg/dl)	P ₂ (mg/dl)
1	19	39	52	51
2	21	47	46	36
3	18	50	34	53
4	22	44	43	41
5	16	49	39	49
6	20	43	45	44
Rata-rata	19,33	45,33	43,16	45,66
SEM	0,881	1,686	2,522	2,654

b. Pemeriksaan Akhir (Hari ke- 8)

Sampel	K ₁ (mg/dl)	K ₂ (mg/dl)	P ₁ (mg/dl)	P ₂ (mg/dl)
1	19	41	24	18
2	22	45	27	18
3	18	47	25	20
4	20	44	29	17
5	18	49	28	15
6	20	45	30	19
Rata-rata	19,5	45,17	27,17	17,83
SE	0,619	1,108	0,945	0,703

Lampiran 8. Hasil pemeriksaan serum kreatinin pada tikus wistar jantan
(normal 0,30-1,00 mg/dl)

a. Pemeriksaan Awal (Hari ke- 1)

Sampel	K ₁ (mg/dl)	K ₂ (mg/dl)	P ₁ (mg/dl)	P ₂ (mg/dl)
1	0,7	1,4	1,4	1,3
2	0,52	1,1	1,1	1,4
3	0,6	1,3	1,5	1,1
4	0,5	1,5	1,1	1,0
5	0,52	1,3	1,2	1,4
6	0,61	1,5	1,0	1,4
Rata-rata	0,575	1,35	1,216	1,267
SE	0,031	0,061	0,079	0,071

b. Pemeriksaan Akhir (Hari ke- 8)

Sampel	K ₁ (mg/dl)	K ₂ (mg/dl)	P ₁ (mg/dl)	P ₂ (mg/dl)
1	0,7	1,4	1,1	0,61
2	0,7	1,3	1,0	0,6
3	0,6	1,2	0,9	0,52
4	0,52	1,4	1,0	0,9
5	0,5	1,4	1,0	0,9
6	0,6	1,6	0,9	0,75
Rata-rata	0,60	1,38	0,983	0,713
SE	0,034	0,054	0,0307	0,066

Lampiran 9. Analisis Statistik BUN *Anova Two Way With Replication*

Pada uji *Two Way Anova With Replication*, didapatkan bahwa data kadar BUN pada keempat kelompok pada pemeriksaan pertama dan kedua terdistribusi dengan normal, yaitu $p < \alpha$ dengan tingkat kepercayaan 95 % ($p = \alpha$; dengan $p = \text{sig}$ dan $\alpha = 0,05$) Hasil uji *Two Way Anova With Replication* dapat dilihat pada Tabel dibawah ini :

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Sample	1441,021	1	1441,021	95,93481	3,50142E-12	4,084746
Columns	4089,396	3	1363,132	90,74942	6,82218E-18	2,838745
Interaction	1651,229	3	550,4097	36,64309	1,48177E-11	2,838745
Within	600,8333	40	15,02083			
Total	7782,479	47				

Lampiran 10. Analisis Statistik serum kreatinin *Anova Two Way With Replication*

Pada uji *Two Way Anova With Replication*, didapatkan bahwa data kadar serum kreatinin pada keempat kelompok pada pemeriksaan pertama dan kedua terdistribusi dengan normal, yaitu $p < \alpha$. Hasil uji *Two Way Anova With Replication* dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Sample	0,394219	1	0,394219	20,45897	5,33E-05	4,084746
Columns	3,75364	3	1,251213	64,93484	1,99E-15	2,838745
Interaction	0,69339	3	0,23113	11,99506	9,69E-06	2,838745
Within	0,77075	40	0,019269			
Total	5,611998	47				

Lampiran 11. Uji T-test kadar BUN

Uji T-test memiliki tingkat kepercayaan 95% ($p = \alpha$) untuk mengetahui signifikansi perbedaan masing-masing kelompok. Pada syarat uji *Two Way Anova With Replication* terpenuhi, analisis data kadar BUN dilanjutkan dengan uji T-test untuk setiap kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tiap pemeriksaan (awal dan akhir). Hasil uji T-test dapat dilihat pada Tabel 1, 2, dan 3.

Tabel 1 Hasil Uji T-test kadar BUN pada pemeriksaan awal (hari ke-1)

	K ₁	K ₂	P ₁	P ₂
K ₁		2,76975E-07	0,000184	0,000301
K ₂	2,76975E-07		0,002544	0,040351
P ₁	0,000184	0,002544		0,412784
P ₂	0,000301	0,040351	0,412784	

Signifikan bila $< 0,05$

Tabel 2 Hasil Uji T-test kadar BUN pada pemeriksaan akhir (hari ke-8)

	K ₁	K ₂	P ₁	P ₂
K ₁		3,04E-09	1,61E-06	0,006187
K ₂	3,04E-09		9,64E-06	9,77E-08
P ₁	1,61E-06	9,64E-06		0,011055
P ₂	0,006187	9,77E-08	0,011055	

Signifikan bila $\leq 0,05$

Tabel 3 Hasil Uji T-test kadar BUN pada pemeriksaan awal dan pemeriksaan akhir

	K ₁ (0)	K ₂ (0)	P ₁ (0)	P ₂ (0)
K ₁ (8)	0,882569731			
K ₂ (8)		0,722503		
P ₁ (8)			0,00043	
P ₂ (8)				2,48E-05

Signifikan bila $\leq 0,05$

Lampiran 12. Uji T-test kadar serum kreatinin

Uji T-test memiliki tingkat kepercayaan 95% ($p = \alpha$) untuk mengetahui signifikansi perbedaan masing-masing kelompok. Pada syarat uji *Two Way Anova With Replication* terpenuhi, analisis data kadar serum kreatinin dilanjutkan dengan uji T-test untuk setiap kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tiap pemeriksaan (awal dan akhir). Hasil uji T-test dapat dilihat pada Tabel 1, 2, dan 3.

Tabel 1. Hasil Uji T-test kadar serum kreatinin pada pemeriksaan awal

	K ₁	K ₂	P ₁	P ₂
K ₁		7,89E-06	1,17E-12	1,18E-12
K ₂	7,89E-06		2,34E-11	2,23E-11
P ₁	1,17E-12	2,34E-11		0,531949
P ₂	1,18E-12	2,23E-11	0,531949	

Signifikan bila $< 0,05$

Tabel 2. Hasil Uji T-test kadar serum kreatinin pada pemeriksaan akhir

	K ₁	K ₂	P ₁	P ₂
K ₁		2,51E-13	0,134264	0,115335
K ₂	2,51E-13		7,41E-13	1,89E-11
P ₁	0,134264	7,41E-13		0,123515
P ₂	0,115335	1,89E-11	0,123515	

Signifikan bila $\leq 0,05$

Tabel 3. Hasil Uji T-test kadar serum kreatinin pada pemeriksaan akhir dan pemeriksaan akhir

	K ₁ (0)	K ₂ (0)	P ₁ (0)	P ₂ (0)
K ₁ (8)	0,743113			
K ₂ (8)		0,699625		
P ₁ (8)			0,039339	
P ₂ (8)				0,001956

Signifikan bila $\leq 0,05$

Lampiran 13. Dokumentasi

a. Persiapan Meloxicam



Tablet meloxicam digerus



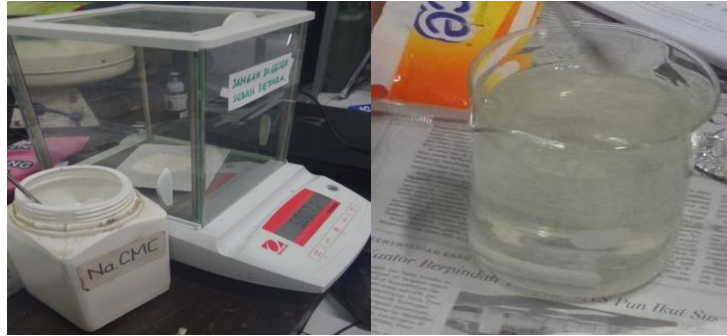
Hasil gerusan meloxicam, kemudian di timbang

b. Persiapan jus buah alpukat



Buah alpukat digerus kemudian disaring

c. Persiapan Na CMC 1 %



Penimbangan 1gram Na.CMC dan dilarutkan dalam 100mL aquades

d. Pemberian Perlakuan



Pemberian per oral dilakukan menggunakan kanula

e. Pemeriksaan Kadar BUN dan serum kreatinin



Pengambilan darah lewat jantung, kemudian darah disentrifugasi dan diperiksa menggunakan mesin siemens

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama lengkap Amelia Ramadhani Anshar, dilahirkan pada tanggal 25 Februari di Kota Ujung Pandang, Sulawesi Selatan dari pasangan suami istri H. Anshar dan Dra. Hj. Misrawaty dan merupakan anak perempuan kedua dari tiga bersaudara.

Penulis mengenyam pendidikan TK YAPIS pada tahun 1999, kemudian melanjutkan pendidikan di SD Inpres Koperapoka I dan lulus pada tahun 2005. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan ke SMP Negeri 2 Mimika dan lulus tahun 2008, dan melanjutkan pendidikan di Kota Makassar yakni SMA Negeri 21 Makassar dan lulus pada tahun 2011. Pada tahun yang sama penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin. Selama perkuliahan penulis aktif dalam organisasi internal kampus diantaranya sekretaris Himpunan Mahasiswa Kedokteran Hewan (HIMAKAHA) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tahun 2012-2013. Selain itu, penulis juga aktif dalam berbagai kegiatan yang diselenggarakan oleh Ikatan Mahasiswa Kedokteran Hewan Indonesia (IMAKAHI), kegiatan yang diselenggarakan *Indonesian Veterinarian Student Association* (IVSA). Selama kuliah aktif menjadi Tim Asisten Praktikum MK. Embriologi dan Genetika tahun 2013. Tahun 2014 kembali aktif menjadi salah satu Tim Asisten Praktikum MK. Diagnosa Klinik tahun 2014. Tahun 2015 menjadi salah satu bagian dari Tim Karya Tulis Ilmiah Nasional PHINISI yang berlangsung di Makassar.